

降糖宁胶囊联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床研究

刘成功, 马海丽, 李万森

驻马店市中心医院 全科医疗科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨降糖宁胶囊联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月在驻马店市中心医院治疗的 2 型糖尿病患者 96 例, 依据住院号分成对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组静脉注射注射用艾塞那肽微球, 2 mg/次, 1 次/周; 治疗组在对照组基础上口服降糖宁胶囊, 2.4 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)、HOMA- β 、HOMA-IR、血清学指标和氧化应激指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 81.25% 和 97.92%, 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、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、前颗粒体蛋白 (PGRN)、肿瘤坏死因素- α (TNF- α)、 γ -谷氨酰转氨酶 (γ -GT) 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 HOMA- β 、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 显著升高 ($P < 0.05$), HOMA-IR 和丙二醛 (MDA) 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 降糖宁胶囊联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病可有效控制患者血糖水平, 降低机体炎症反应, 改善机体氧化应激状态, 改善胰岛素抵抗及提高胰岛素敏感性, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 降糖宁胶囊; 注射用艾塞那肽微球; 2 型糖尿病; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 氧化应激反应; 单核细胞趋化蛋白-1; 谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)03-0766-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.041

Clinical study on Jiangtangning Capsules combined with exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus

LIU Cheng-gong, MA Hai-li, LI Wan-sen

Department of General Medical, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Jiangtangning Capsules combined with exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (96 cases) with type 2 diabetes mellitus in Zhumadian Central Hospital from June 2017 to June 2018 were divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups according to admission number. Patients in the control group were iv administered with Exenatide Microspheres for injection, 2 mg/time, once weekly. Patients in the treatment group were po administered with Jiangtangning Capsules on the basis of the control group, 2.4 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the FBG, 2 h PG, HbA1c, FINS, HOMA- β , HOMA-IR, serological indexes, and oxidative stress indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 81.25% and 97.92% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FPG, 2 h PG, HbA1c, FINS, MCP-1, PGRN, γ -GT, IL-6, and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HOMA- β , GSH-Px and SOD in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but HOMA-IR and MDA were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiangtangning Capsules combined with exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus can effectively control blood glucose levels, reduce inflammation, improve oxidative stress, insulin resistance and insulin sensitivity, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2018-09-11

作者简介: 刘成功, 主治医师, 主要从事内分泌与代谢性疾病研究。E-mail: 15039638786@163.com

Key words: Jiangtangning Capsules; Exenatide Microspheres for injection; type 2 diabetes mellitus; FBG; HbA1c; oxidative stress reaction; MCP-1; GSH-Px

2型糖尿病是临床上最为常见的内分泌系统疾病,是在胰岛素抵抗(IR)的基础上,胰岛 β 细胞功能进行性受到损害所致^[1]。若控制不当极易发生酮酸症中毒、高血糖性昏迷、糖尿病肾病及末梢神经病变等病变,对患者生命健康有着严重危害^[2]。注射用艾塞那肽微球可与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体特异性的互作用,进而促进可促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,并增加胰岛 β 细胞功能、增加外周葡萄糖摄取^[3]。降糖宁胶囊具有益气、养阴、生津的功效^[4]。因此,本研究对2型糖尿病患者采用降糖宁胶囊联合注射用艾塞那肽微球治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月—2018年6月在驻马店市中心医院进行治疗的96例2型糖尿病患者为研究对象,均符合2型糖尿病诊断标准^[5]。其中男52例,女44例;年龄30~68岁,平均年龄(53.46±1.52)岁;病程1~10年,平均病程(5.57±1.32)年。

排除标准:(1)伴有严重心、肝、肾功能异常者;(2)心力衰竭或有心力衰竭病史的患者;(3)过敏体质者;(4)严重酮症,糖尿病性昏迷或昏迷前,或1型糖尿病患者;(5)孕妇及哺乳期妇女;(6)伴有恶性肿瘤及全身严重感染性疾病者;(7)正在接受其他治疗方案者;(8)伴有严重并发症者;(9)伴有精神疾病者;(10)中途退出治疗者;(11)未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用艾塞那肽微球由Amylin Ohio LLC生产,规格2 mg/支,产品批号170503;降糖宁胶囊由吉林省正和药业集团股份有限公司生产,规格0.4 g/支,产品批号170507。

1.3 分组和治疗方法

依据入院号的奇偶数分成对照组(48例)和治疗组(48例),其中对照组男27例,女21例;年龄30~67岁,平均年龄(53.35±1.48)岁;病程1~10年,平均病程(5.46±1.27)年。治疗组男25例,女23例;年龄30~68岁,平均年龄(53.52±1.59)岁;病程1~10年,平均病程(5.65±1.38)年。两组基本资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均给与饮食指导、糖尿病教育、运动疗法等基础治疗。对照组静脉注射注射用艾塞那肽微球,2 mg/次,1次/周;治疗组在对照组基础上口服降糖宁胶囊,2.4 g/次,3次/d。两组患者均治疗4周后进行疗效比较。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后,空腹血糖(FBG)<7.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PG)<9.0 mmol/L, HbA1c<7%;有效:治疗后,FBG为7.0~8.0 mmol/L,2 h PG为9.0~10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)为7%~8%;无效:治疗后,FBG>8.0 mmol/L,2 h PG>10.0 mmol/L, HbA1c>8%。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖指标 采用己糖激酶法测定FBG、2 h PG水平,采用液相色谱法测定HbA1c水平,采用ELISA法测胰岛素(FINS)水平。

1.5.2 血清学指标 分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血3 mL,室温静置后离心、分离血清,采用ELISA法检测单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,北京晶美生物工程有限公司)、白细胞介素-6(IL-6,上海酶联生物科技有限公司)、前颗粒体蛋白(PGRN,上海岚派生物科技有限公司)、肿瘤坏死因素- α (TFN- α ,上海依科赛生物制品有限公司)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT,上海酶联生物科技有限公司)水平,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 HOMA- β 、HOMA-IR 根据下列公式计算两组的HOMA- β 、HOMA-IR值。

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

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

1.5.4 氧化应激指标 分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血3 mL,室温静置后离心、分离血清,采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD),采用硫代巴比妥酸显色法检测丙二醛(MDA),采用分光光度计法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,所有试剂盒均购于上海索宝生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

对治疗期间药物相关过敏、低血糖、消化系统症状等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析数据，两组治疗前后血糖相关指标、血清细胞因子水平、氧化应激指标、HOMA-β、HOMA-IR 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，对照组患者显效 25 例，有效 14 例，无效 9 例，临床总有效率为 81.25%；治疗组患者显效 34 例，有效 13 例，无效 1 例，临床总有效率为 97.92%，两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组血糖指标比较

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 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组血糖指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 HOMA-β 和 HOMA-IR 比较

治疗后，两组 HOMA-β 显著升高，而 HOMA-IR 显著降低，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 HOMA-β 和 HOMA-IR 明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后，两组 MCP-1、PGRN、γ-GT、IL-6 和 TNF-α 表达水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组这些血清学指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组氧化应激指标比较

治疗后，两组患者 GSH-Px、SOD 表达显著升高，而 MDA 表达显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组这些指标明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

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	总有效率/%
对照	48	25	14	9	81.25
治疗	48	34	13	1	97.92*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 FPG、2 h PG、HbA1c 和 FINS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FPG, 2 h PG, HbA1c, and FINS levels 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/(μU·mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	9.89 ± 1.18	12.54 ± 1.25	9.75 ± 1.16	14.29 ± 3.46
		治疗后	7.63 ± 1.07*	8.36 ± 1.19*	7.36 ± 1.09*	9.28 ± 1.09*
治疗	48	治疗前	9.87 ± 1.16	12.57 ± 1.27	9.73 ± 1.14	14.27 ± 3.42
		治疗后	5.12 ± 1.04*▲	6.28 ± 1.15*▲	5.62 ± 1.05*▲	6.12 ± 1.06*▲

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 HOMA-β 和 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HOMA-beta and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HOMA-β/%		HOMA-IR/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	45.67 ± 8.75	68.79 ± 9.57*	4.89 ± 0.55	3.21 ± 0.17*
治疗	48	45.63 ± 8.72	77.54 ± 9.68*▲	4.86 ± 0.52	2.17 ± 0.14*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PGRN/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	γ -GT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	MCP-1/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	48	治疗前	135.55 \pm 26.51	45.85 \pm 6.57	87.48 \pm 8.35	8.76 \pm 1.62	5.86 \pm 0.75
		治疗后	87.49 \pm 12.34*	34.82 \pm 4.79*	56.74 \pm 4.23*	6.53 \pm 0.61*	2.59 \pm 0.21*
治疗	48	治疗前	135.57 \pm 26.48	45.82 \pm 6.54	87.46 \pm 8.32	8.72 \pm 1.64	5.84 \pm 0.73
		治疗后	61.32 \pm 12.26* Δ	20.46 \pm 4.73* Δ	41.32 \pm 4.16* Δ	4.27 \pm 0.58* Δ	1.12 \pm 0.17* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

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

表 5 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MAD/($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	GSH-Px/($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	48	治疗前	7.65 \pm 1.48	85.79 \pm 7.61	31.54 \pm 6.39
		治疗后	3.35 \pm 0.39*	109.57 \pm 9.36*	55.26 \pm 8.38*
治疗	48	治疗前	7.63 \pm 1.46	85.74 \pm 7.58	31.52 \pm 6.37
		治疗后	1.12 \pm 0.34* Δ	128.93 \pm 9.47* Δ	65.73 \pm 8.42* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

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

2.6 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

近年来,随着我国人民物质生活水平的飞速提高以及饮食结构的多样性,2型糖尿病的发病率也逐年增加,其在祖国医学上为消渴病,属虚证,阴虚为本^[7],若不得到有效治疗,极易并发肾功能损害、周围血管神经损害。艾塞那肽是一种GLP-1受体激动剂,其与GLP-1受体特异性相互作用,通过和/或其他细胞内信号传导通路的作用改善葡萄糖依赖性的胰岛素合成和体内胰腺 β 细胞的胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的过量分泌^[3]。降糖宁胶囊是由人参、山茱萸、生石膏、山药、天花粉、生地黄、甘草等12种中药制成的复方制剂,具有益气、养阴、生津的功效^[4]。

MCP-1为致炎因子,具有加重炎症反应作用^[8]。PGRN为致炎因子,其在增加机体炎症反应的同时可拮抗胰岛素降糖作用^[9]。 γ -GT是糖尿病和代谢综合征的危险因子^[10]。IL-6是炎症反应的重要递质,在炎症反应中可促进炎症反应和诱导急性反应蛋白生成^[11]。TNF- α 是重要的促炎性因子,可介导炎症细胞的产生聚集、黏附,引发炎症^[12]。本研究中,治疗后两组MCP-1、PGRN、 γ -GT、IL-6、TNF- α 表达均显著降低,且治疗组降低的程度更明显,说明降糖宁胶囊联合注射用艾塞那肽微球可有效降低

2型糖尿病患者机体炎症反应。此外,治疗后对照组有效率为81.25%,显著低于治疗组的97.92%。治疗后,两组FPG、2hPG、Hb Alc、FINS均显著下降,且治疗后下降的程度更明显。治疗后,两组HOMA- β 显著增高,HOMA-IR显著降低,且治疗组上述指标改善更明显。治疗后,两组GSH-Px、SOD表达显著增高,MDA表达显著下降,且治疗组改善程度更显著,说明降糖宁胶囊联合注射用艾塞那肽微球治疗2型糖尿病效果明确。

综上所述,降糖宁胶囊联合艾塞那肽治疗2型糖尿病可有效控制患者血糖水平,降低机体炎症反应,改善机体氧化应激状态,改善胰岛素抵抗及提高胰岛素敏感性,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] 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.
- [3] 侯书杰, 才丽, 李克剑, 等. GLP-1类似物艾塞那肽研究进展 [J]. 中国执业药师, 2013, 10(7): 38-39, 53.
- [4] 杨长江, 杨文科. 降糖宁胶囊降糖作用 [J]. 陕西中医, 2005, 26(8): 857-858.
- [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] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [7] 丁学屏. 中西医结合糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93.
- [8] 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.
- [9] 高漫云, 成明. 血清颗粒蛋白前体水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性 [J]. *江苏医药*, 2014, 40(4): 428-430.
- [10] 黄景明, 徐朝阳, 史煜波, 等. 2 型糖尿病肾病患者正五聚蛋白 3 和超敏 C 反应蛋白及 γ -谷氨酰转移酶的检测及其临床意义 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(33): 3845-3847.
- [11] 张晓坤, 孙曙光. IL-6、C 反应蛋白与 2 型糖尿病并发症的关系研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2014, 11(35): 153-156.
- [12] 孙蓓, 王宝利, 梁东春, 等. TNF- α 与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的关系 [J]. *天津医科大学学报*, 2006, 12(3): 424-426.