

天芪降糖胶囊联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究

杨庆平, 王翼华, 梁元

南阳市第一人民医院 内分泌科, 河南 南阳 473010

摘要: **目的** 探讨天芪降糖胶囊联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的临床效果。**方法** 选取 2014 年 1 月—2017 年 12 月南阳市第一人民医院收治的 2 型糖尿病患者 84 例, 随机分成对照组 (42) 和治疗组 (42 例)。对照组口服沙格列汀片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服天芪降糖胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 8 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状积分、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 血浆水平及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数- β (HOMA- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 和中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 76.2%, 显著低于治疗组的 92.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者各项症状积分及总分均显著减少 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FPG、2 h PG 和 HbA1c 血浆水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述血糖参数水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 HOMA-IR 值和血清 TNF- α 、IL-6 浓度及外周血 NLR 值均显著降低 ($P < 0.05$), HOMA- β 值显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 天芪降糖胶囊联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病能明显减轻患者高血糖症状, 维持血糖稳定, 改善胰岛功能及体内微炎症状态, 延缓病程进展。

关键词: 天芪降糖胶囊; 沙格列汀片; 2 型糖尿病; 症状积分; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 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(2019)03 - 0771 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.042

Clinical study on Tianqi Jiangtang Capsules combined with saxagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus

YANG Qing-ping, WANG Yi-hua, LIANG Yuan

Department of Endocrinology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473010, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tianqi Jiangtang Capsules combined with saxagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (84 cases) with type 2 diabetes mellitus in Nanyang First People's Hospital from January 2014 to December 2017 were randomly divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Saxagliptin Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tianqi Jiangtang Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptom scores, FPG, 2 h PG and HbA1c, HOMA-IR, HOMA- β , TNF- α , IL-6 and NLR levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 76.2%, which was significantly lower than 92.9% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FPG, 2 h PG and HbA1c levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HOMA-IR value, serum NF- α and IL-6 concentration, and NLR value of peripheral blood in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but HOMA- β value were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tianqi Jiangtang Capsules combined with saxagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus can significantly reduce the hyperglycemia symptoms, maintain blood glucose stability, improve islet function and microinflammation state, and delay the progression of the disease.

Key words: Tianqi Jiangtang Capsules; Saxagliptin Tablets; type 2 diabetes; symptom score; FPG; HbA1c; HOMA-IR

收稿日期: 2018-06-28

作者简介: 杨庆平 (1974—), 女, 副主任医师, 研究方向为内分泌及代谢相关疾病。E-mail: doctor01017@163.com

2 型糖尿病是内分泌科常见病,患者临床表现有多饮、多食、疲乏无力、消瘦、多尿等。2 型糖尿病亦是一种长期慢性、进展性疾病,随着病情发展,患者往往合并发生肥胖症、血脂异常、高血压等代谢综合征表现,从而增加糖尿病肾病、视网膜病变及神经病变等诸多并发症的发生风险及危害^[1]。因此以改善生活方式、应用降糖药物、控制体质量等为综合性干预措施的治疗策略是科学、合理的^[2]。沙格列汀为二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂,具有改善胰岛功能、调节血糖稳态等作用,是目前治疗 2 型糖尿病的常用药物^[3]。天芪降糖胶囊属于降糖类中成药,具有益气养阴、清热生津的功效,主治 2 型糖尿病^[4]。因此,本研究对 2 型糖尿病采取天芪降糖胶囊联合沙格列汀进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 1 月—2017 年 12 月南阳市第一人民医院收治的 84 例 2 型糖尿病患者为研究对象,均满足 2 型糖尿病诊断标准^[5]。其中男 47 例,女 37 例;年龄 37~70 岁,平均年龄(52.8±7.3)岁;病程 6 个月~5 年,平均病程(3.4±1.3)年;体质量指数(BMI)20.5~31.6 kg/m²,平均 BMI(25.7±2.1) kg/m²。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:年龄 18~70 岁;病程≤5 年,无严重糖尿病并发症;自愿受试,签订知情同意书;入组前未用药和接受运动、控制饮食等非药物治疗,或停用口服降糖药、调节血脂、胰岛素类药物等相关治疗>3 个月。

排除标准:患有库欣综合征、嗜铬细胞瘤、肢端肥大症等内分泌疾病或巨细胞病毒感染、先天性风疹等感染性疾病者;1 型糖尿病患者;依从性差,不愿意合作者;BMI>32.0 kg/m²;临床资料不完整者;伴有血色病、胰腺肿瘤、胰腺炎等胰腺外分泌病患者;过敏体质或对多种药物成分过敏者;合并肾功能不全、超敏反应、心力衰竭、糖尿病酮症酸中毒、免疫功能低下、皮肤疾病、乳糖不耐受或肝功能受损者;孕妇或哺乳期妇女;血糖虽高于正常,但经合理增加运动量、饮食控制等非药物干预后可恢复正常者。

1.3 药物

沙格列汀片由中美上海施贵宝制药提供,规格 5 mg/片,产品批号 1310014、160200;天芪降糖胶

囊由黑龙江未名天人制药有限公司生产,规格 0.32 g/粒,产品批号 130903、151207。

1.4 分组和治疗方法

随机将 84 例患者分成对照组(42 例)和治疗组(42 例),其中对照组男 22 例,女 20 例;年龄 37~69 岁,平均年龄(52.3±7.5)岁;病程 6 个月~5 年,平均病程(3.2±1.4)年;BMI 20.9~31.6 kg/m²,平均 BMI(25.9±2.3) kg/m²。治疗组男 25 例,女 17 例;年龄 39~70 岁,平均年龄(53.1±7.0)岁;病程 9 个月~5 年,平均病程(3.5±1.1)年;BMI 20.5~30.9 kg/m²,平均 BMI(25.3±1.8) kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采取相同的医学营养治疗、控制体质量、血糖监测、糖尿病教育及合理运动等基础治疗。对照组口服沙格列汀片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服天芪降糖胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组均连续治疗 8 周。

1.5 疗效判定标准^[6]

显效:中医症候(如咽干口渴、倦怠乏力等)明显改善,症状积分减少(N)≥70%;空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)等血糖指标降至正常范围,或以上血糖参数值下降>治疗前的 40%,糖化血红蛋白(HbA1c)值降至 6.2%以下,或减少大于治疗前的 30%。有效:相关中医症候均有缓解, N ≥30%;FPG、2 h PG 水平下降>治疗前的 20%,但未及显效标准,HbA1c 值下降>治疗前的 10%,但亦未达显效标准。无效:上述血糖参数(FPG、2 h PG、HbA1c)值无下降,或虽有减少但未及有效标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症候积分^[6] 采用 3 级评分法(即轻、中、重)对患者各中医症候(包括口渴喜饮、五心烦热、倦怠乏力、心悸失眠、气短懒言)进行分级量化,并依次记为 1、2、4 分,同时计算各症状积分之和。

1.6.2 血糖参数测定 使用稳豪倍易血糖仪(美国强生)分析患者 FPG、2 h PG 水平,HbA1c 值采取糖化血红蛋白分析仪(日本东曹,HLC-723G8)检测。

1.6.3 胰岛功能评估 运用放射免疫分析法测定空腹胰岛素(FIns),采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)。

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FPG} \times \text{FIns}) / 22.5$$

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

1.6.4 血清因子测定 于治疗前后清晨对每位患者抽取 5 mL 的空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集血清样本用于测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6), 仪器为全自动生化分析仪 (OLYMPUS, AU640), 采取酶联免疫法 (深圳子科生物), 操作步骤参照配套说明书严格进行。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 由血常规结果计算。

1.7 不良反应

详细监测与记录所有患者因用药而引起的头痛、低血糖、腹痛等副反应的发生情况。

1.8 统计学分析

使用统计软件 SPSS 21.0 处理数据, 计数资料以率表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 t 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 13 例, 有效 19 例,

无效 10 例, 临床总有效率为 76.2%; 治疗组患者显效 17 例, 有效 22 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 92.9%, 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 两组症候积分比较

治疗后, 两组患者口渴喜饮、五心烦热、倦怠乏力、心悸失眠、气短懒言各项症候积分及总分均显著减少, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述症候积分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血糖参数比较

治疗后, 两组患者 FPG、2 h PG 和 HbA1c 血浆水平较治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述血糖参数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。

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	42	13	19	10	76.2
治疗	42	17	22	3	92.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	口渴喜饮积分	五心烦热积分	倦怠乏力积分	心悸失眠积分	气短懒言积分	总分
对照	42	治疗前	2.84 \pm 0.89	2.68 \pm 0.77	2.97 \pm 0.85	2.53 \pm 0.68	2.62 \pm 0.70	13.85 \pm 3.24
		治疗后	1.63 \pm 0.52*	1.44 \pm 0.45*	1.66 \pm 0.54*	1.37 \pm 0.41*	1.28 \pm 0.39*	7.12 \pm 1.86*
治疗	42	治疗前	2.92 \pm 0.83	2.74 \pm 0.79	2.91 \pm 0.78	2.61 \pm 0.72	2.69 \pm 0.83	14.13 \pm 3.09
		治疗后	1.21 \pm 0.35* [▲]	1.09 \pm 0.27* [▲]	1.27 \pm 0.32* [▲]	0.95 \pm 0.24* [▲]	0.87 \pm 0.16* [▲]	5.04 \pm 1.51* [▲]

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 两组血糖参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood glucose parameters 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	9.53 \pm 1.62	13.78 \pm 1.80	8.85 \pm 1.43
		治疗后	7.48 \pm 1.27*	10.43 \pm 1.56*	6.92 \pm 1.52*
治疗	42	治疗前	9.67 \pm 1.54	13.59 \pm 1.72	8.76 \pm 1.37
		治疗后	5.86 \pm 0.91* [▲]	9.21 \pm 1.39* [▲]	6.16 \pm 1.14* [▲]

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

2.4 两组 HOMA-IR、HOMA-β、TNF-α、IL-6、NLR 比较

治疗后, 两组患者 HOMA-IR 值、血清 TNF-α、IL-6 浓度和外周血 NLR 值较治疗前均显著降低,

HOMA-β 值显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述指标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 4 两组 HOMA-IR、HOMA-β、TNF-α、IL-6、NLR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on HOMA-IR, HOMA-β, TNF-α, IL-6, and NLR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HOMA-IR	HOMA-β	TNF-α/(μg·L ⁻¹)	IL-6/(μg·L ⁻¹)	NLR
对照	42	治疗前	4.37±0.69	54.62±7.15	21.25±5.30	19.51±4.27	1.87±0.56
		治疗后	3.20±0.58*	86.17±9.30*	14.17±3.45*	12.68±3.35*	1.54±0.43*
治疗	42	治疗前	4.51±0.75	52.33±6.89	23.16±5.83	18.96±4.58	1.81±0.60
		治疗后	2.34±0.47*▲	100.57±8.86*▲	10.12±2.52*▲	9.43±2.77*▲	1.36±0.32*▲

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

用药后, 对照组出现 1 例低血糖, 1 例头痛; 治疗组出现 1 例腹痛, 1 例呕吐, 1 例低血糖, 治疗组不良反应发生率为 7.1%, 与对照组的 4.8% 相比差异无统计学意义。

3 讨论

2 型糖尿病是临床常见糖尿病, 其病因不明, 可能与长期接受药物治疗、种族因素、高血压、生活方式、年龄因素、遗传因素、血脂异常、糖尿病前期史等有关^[7]。药物治疗是 2 型糖尿病治疗的重要基石, 主要包括口服降糖药物、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、胰岛素等, 其中口服降糖药按照作用效果不同, 可分为促胰岛素分泌型 (有 DPP-4 抑制剂、格列奈类、磺脲类等) 和其他降糖作用机制型, 如钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、噻唑烷二酮类 (TZDs)、双胍类、α-糖苷酶抑制剂等^[8]。近 10 余年来, 在糖尿病治疗方面中医药已逐渐系统化、规范化, 目前常用的中成药有天芪降糖胶囊、津力达颗粒、参芪降糖片、消渴丸等, 进而为 2 型糖尿病的防治提供了更多的选择。

沙格列汀属肠促胰素类降糖药, 是当前治疗 2 型糖尿病的一线药物, 本品主要可通过选择性抑制 DPP-4 酶活性, 延长并增强内源性肠促胰素的生物活性, 起到阻断胰岛 α 细胞分泌胰升糖素、促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素等作用, 继而发挥持续降糖效应^[9]。2 型糖尿病属“消渴病”范畴, 中医学认为素体受体质、精神、饮食等多方面因素影响, 以致积热内蕴、阴津亏耗, 津液输布、代谢失常, 随病程迁延, 则致气阴两虚, 故而气阴两虚是本病中期

阶段的基本病机^[10]。天芪降糖胶囊是由黄芪、女贞子、人参、石斛、天花粉等 10 味药材组成的中药复方制剂, 其功效为健脾益气、养阴清热、生津止渴, 这与 2 型糖尿病 (气阴两虚证) 的中医病机要点恰好切合。研究表明天芪降糖胶囊具有调脂、降血糖、改善血流变状态和胰岛素敏感性、抗脂质过氧化、改善葡萄糖利用及胰岛素抵抗、调节氨基酸代谢紊乱、下调炎症因子表达、保护胰岛细胞等药理作用^[11], 现已广泛用于辅助治疗 2 型糖尿病。本研究中, 治疗组治疗后总有效率为 92.9%, 较对照组的 76.2% 明显升高, 治疗后各项症候积分及总分和各血糖参数血浆水平较对照组同期均显著降低, 提示采取天芪降糖胶囊联合沙格列汀联合治疗 2 型糖尿病, 在改善患者症状、降低血糖水平上更具优势。同时, 本研究中两组不良反应发生率均较低, 且都为低血糖、头痛、腹痛等轻微症状, 说明在 2 型糖尿病的治疗中本联合疗法的安全性较高。

胰岛素抵抗 (即胰岛素敏感性降低) 和胰岛 β 细胞功能缺陷 (胰岛素分泌受损) 是 2 型糖尿病患者两个重要的病理生理改变, 其中 HOMA-IR 可用于评估胰岛素敏感性, HOMA-IR 值越大则胰岛素敏感性越低, HOMA-β 能有效判断基础胰岛素分泌功能状况, 且 HOMA-β 值越小则胰岛 β 细胞功能越差^[12]。促炎因子参与 2 型糖尿病的发病过程, TNF-α 作为前炎症因子, 能诱导 IL-1、IL-6 等多种炎症因子的合成与分泌, 扩大体内炎症反应, 继而启动并加重胰岛素抵抗、诱导胰岛 β 细胞凋亡等^[13]。微炎症状态是 2 型糖尿病患者的主要特征之一, 高血糖是其关键诱因, 长期高血糖可导致机体大量释放

TNF- α 、核因子 κ B 等促炎因子,造成外周血中性粒细胞数增加;淋巴细胞数量会因 IL-2 受体表达被抑制而下降,进而表现为 NLR 升高^[14]。本研究中治疗组治疗后 HOMA-IR 值和血清 TNF- α 、IL-6 浓度及外周血 NLR 值较对照组同期均显著降低, HOMA- β 值则显著升高,可见天芪降糖胶囊联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的效果确切。

综上所述,天芪降糖胶囊联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病,能明显减轻患者高血糖症状,维持血糖稳定,提高胰岛素敏感性,保护胰岛 β 细胞,改善微炎症状态,延缓疾病进展,疗效切实,患者耐受性好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 魏洪军,程 飞. 2 型糖尿病患者慢性并发症临床特点及相关因素分析 [J]. 河北医药, 2011, 33(18): 2742-2743.
- [2] 吴玉章. 2 型糖尿病的综合治疗进展 [J]. 继续医学教育, 2012, 26(12): 32-35.
- [3] 陆菊明. 2 型糖尿病治疗新药沙格列汀的药理及临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(21): 2039-2043.
- [4] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准: 新药转正标准 (第 76 册) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 81.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 54-109.
- [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: 233-236.
- [7] 徐慧兰,宋 爽. 2 型糖尿病危险因素的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(15): 1872-1876.
- [8] 李雪贝,张 良,冷远景,等. 当代 2 型糖尿病临床治疗药物的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(20): 1824-1828.
- [9] 韩春风. 新型降糖药沙格列汀的药理作用和临床应用 [J]. 天津药学, 2015, 27(3): 74-76.
- [10] 冷 雪,谷丽艳,朱 芳. 2 型糖尿病中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 732-735.
- [11] 张 茜,肖新华,王 彤,等. 应用基因芯片探讨天芪降糖胶囊降糖调脂的机制 [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(3): 174-177.
- [12] 孙 剑,杜 群,王国萍,等. 2 型糖尿病胰岛 β 细胞分泌功能与胰岛素抵抗指数的变化及其临床意义 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(7): 592-594.
- [13] 张黎明. 炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展 [J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1113-1116.
- [14] 贾啟禹,郭晓燕,侍洪斌,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病的关联研究 [J]. 中华健康管理学杂志, 2015, 8(3): 177-181.