

消渴清颗粒联合利格列汀治疗血糖控制不佳的2型糖尿病的临床研究

王丽媚¹, 张凤莲²

1. 唐山市第八医院 内分泌科, 河北 唐山 063000

2. 唐山市人民医院 内科, 河北 唐山 063001

摘要: **目的** 探讨消渴清颗粒联合利格列汀治疗血糖控制不佳的2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选择唐山市第八医院2018年4月—2019年11月收治的血糖控制不佳的2型糖尿病患者84例作为本实验对象, 根据随机数字表法将患者分成对照组和观察组, 每组各42例。对照组口服利格列汀片, 5 mg/次, 1次/d。观察组在对照组基础上温水冲服消渴清颗粒, 6 g/次, 3次/d。两组患者连续治疗16周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的血糖指标、体质量指数(BMI)、胰岛β细胞功能、细胞因子水平, 记录两组患者血糖达标时间。**结果** 观察组患者在治疗后的总有效率为95.24%, 显著高于对照组的80.95%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、BMI均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的BMI比对照组低($P < 0.05$)。治疗后, 两组的胰岛素(INS)、胰岛素β细胞功能指数(HOMA-β)明显升高, 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显降低($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的INS、HOMA-β比对照组高, HOMA-IR比对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)显著降低, 脂联素(APN)显著升高($P < 0.05$); 治疗后, 观察组的IL-1β、IL-6、TNF-α比对照组低, APN比对照组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者的血糖达标时间比对照组短, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 消渴清颗粒联合利格列汀可提高血糖控制不佳的2型糖尿病的疗效, 提高血糖控制效率, 可能与调节炎症因子分泌, 改善胰岛β细胞功能有关。

关键词: 消渴清颗粒; 利格列汀; 血糖控制不佳; 2型糖尿病; 血糖; 体质量指数; 胰岛β细胞

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)05-0875-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.014

Clinical effect on Xiaokeqing Granules combined with linagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus with poor blood glucose control

WANG Limei¹, ZHANG Fenglian²

1. Department of Endocrinology, Tangshan Eighth Hospital, Tangshan 063000, China

2. Department of Internal Medicine, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063001, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Xiaokeqing Granules combined with linagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus with poor blood glucose control. **Methods** A total of 84 patients with type 2 diabetes mellitus with poor blood glucose control in Tangshan Eighth Hospital from April 2018 to November 2019 were divided into control group and observation group, each group had 42 cases. Patients in the control group were administered with Linagliptin Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the observation group were treated with Xiaokeqing Granules on the basis of control group, 6 g/time, three times daily. Patients were treated for 16 weeks. The clinical efficacy in two groups were observed, the blood glucose index, BMI, β-cell function of insulin, and cytokine levels before and after treatment in two groups were compared, and the blood glucose standard time were recorded. **Results** The total effective rate of the observation group after treatment was 95.24%, which was significantly higher than 80.95% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 h PG, HbA1c, and BMI were significantly decreased in two groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, BMI in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the INS and HOMA-β in two groups were significantly increased, but HOMA-IR were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2020-02-12

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20160873)

第一作者: 王丽媚(1983—), 女, 河北唐山人, 主治医师, 本科, 从事内分泌糖尿病临床治疗。E-mail: 710370336@qq.com

INS and HOMA- β in the observation group was significantly higher than those in the control group, but HOMA-IR was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in two groups were significantly decreased, but APN was increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group, but APN was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the standard time of blood glucose in the observation group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaokeqing Granules combined with linagliptin can improve the efficacy of type 2 diabetes with poor blood glucose control, and improve the efficiency of blood glucose control, which may be related to regulating the secretion of inflammatory factors and improving the function of pancreatic islet cells.

Key words: Xiaokeqing Granules; linagliptin; poor blood glucose control; type 2 diabetes mellitus; blood glucose; BMI; islet β cells

糖尿病患者随着病情发展,机体胰岛 β 细胞功能及对胰岛素的敏感性逐渐下降,传统口服降糖药物的疗效受到明显限制,越来越多患者出现血糖控制不佳的状况^[1]。利格列汀是新型选择性二肽基肽酶4(DPP4)抑制剂,可通过多种作用途径促使血糖降低,可用于血糖控制不佳的2型糖尿病的临床治疗^[2]。消渴清颗粒具有滋阴、活血、祛瘀、降火等功效,临床可用于2型糖尿病的治疗^[3]。本研究对42例血糖控制不佳的2型糖尿病患者采用消渴清颗粒联合利格列汀治疗,分析其临床运用价值,为临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择唐山市第八医院2018年4月—2019年11月收治的血糖控制不佳的2型糖尿病患者84例作为本实验对象,其中男48例,女36例;年龄25~63岁,平均(37.68 $\pm$ 6.31)岁;病程0.6~7.2年,平均(3.95 $\pm$ 0.87)年;体质指数(BMI)(25.09 $\pm$ 2.28)kg/m²。

入选标准:(1)患者符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中的诊断标准^[4];(2)治疗前口服吡格列酮(30 mg/d)进行血糖控制,但血糖未达到正常范围;(3)患者依从性良好,可配合完成整个研究;(4)患者均自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有糖尿病其他并发症者;(2)自身免疫系统、血液系统病变;(3)易过敏体质;(4)参与其他临床研究;(5)1型糖尿病、或甲亢、感染、妊娠等引起的糖尿病;(6)机体其他严重的原发性病变;(7)不符合所有入选标准的患者。

1.2 分组方法

根据随机数字表法将全部患者分成两组,每组各42例。观察组中男26例,女16例;年龄25~63岁,平均(37.98 $\pm$ 6.26)岁,病程0.6~7年,平均(3.92 $\pm$ 0.85)年;BMI(25.03 $\pm$ 2.29)kg/m²。对照组中男22例,女20例;年龄26~62岁,平均(37.47 $\pm$ 6.38)岁;病程0.8~7.2年,平均(3.99 $\pm$ 0.89)年;BMI(25.12 $\pm$

2.31)kg/m²。两组的男女比、年龄、病程、体质指数等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组口服利格列汀片(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 批准文号:国药准字J20171087,规格5 mg,产品批号20180320),5 mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上温水冲服消渴清颗粒(天士力制药集团股份有限公司,批准文号:国药准字Z20080034,规格6 g,产品批号20180309),6 g/次,3次/d。两组患者连续治疗16周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效:临床主要表现明显改善,空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)降至正常范围或至少降低>40%,糖化血红蛋白(HbA1c)降至正常范围或至少降低>30%;有效:临床主要表现有所改善,FBG、2 h PG降低20%~40%,HbA1c降低10%~30%;无效:上述标准未达到或甚至病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖指标 比较两组治疗前后常规血糖指标的水平,运用三诺安准血糖仪测定FBG、2hPG、HbA1c、胰岛素(INS)的水平。

1.5.2 BMI 运用全自动身高体重秤(乐佳HW-700型)测定患者的身高及体重,计算患者治疗前后BMI的水平变化,BMI=体重/身高²。

1.5.3 胰岛 β 细胞功能 采取稳定模型计算胰岛素 β 细胞功能指数(HOMA- β)=20 $\times$ INS/(FBG-3.5);胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FBG $\times$ INS/22.5。

1.5.4 细胞因子 于治疗前后,采集患者在空腹时的肘正中静脉的外周血4 mL,经全自动酶标仪(博科BIOBASE-EL10A型)采用酶联免疫吸附法测定血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、脂联素(APN)的水平。

1.5.5 血糖达标时间 血糖达标标准^[4]:FBG $\leq$

7.0 mmol/L、2 h PG≤10.0 mmol/L、HbA1c 为 6.5%~7.5%。记录两组患者血糖达标时间。

1.6 不良反应观察

记录两组患者不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

全部数据录入 SPSS 23.0 处理,计量资料以百分率表示,组间比较行 χ^2 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以独立 t 检验比较组间计量资料,以配对 t 检验比较组内计量资料。

2 结果

2.1 两组的疗效比较

观察组患者在治疗后的总有效率为 95.24%,显著高于对照组的 80.95%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组的血糖指标和 BMI 比较

治疗后两组的 FBG、2 h PG、HbA1c、BMI 均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的

BMI 比对照组低($P < 0.05$),两组间的 FBG、2hPG、HbA1c 对比差异无统计学意义,见表 2。

2.3 两组的胰岛 β 细胞功能比较

治疗后两组的 INS、HOMA- β 明显升高,HOMA-IR 明显降低($P < 0.05$);治疗后观察组的 INS、HOMA- β 比对照组高,HOMA-IR 比对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组的细胞因子比较

治疗后两组的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 显著降低,APN 显著升高($P < 0.05$);治疗后,观察组的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 比对照组低,APN 比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组的血糖达标时间比较

治疗后,观察组患者的血糖达标时间比对照组短,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应发生情况

两组均未出现明显不良反应。

表 1 两组的疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	20	14	8	80.95
观察	42	27	13	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组的 FBG、2 h PG、HbA1c、BMI 比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 2 Comparison of FBG, 2 h PG, HbA1c, and BMI between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	BMI/(kg·m ⁻²)
对照	治疗前	10.97±2.30	13.17±2.76	8.89±1.10	26.12±2.31
	治疗后	6.03±1.39*	8.93±1.92*	6.90±0.82*	24.38±2.05*
观察	治疗前	10.09±2.17	13.29±2.70	8.93±1.04	26.03±2.29
	治疗后	5.98±1.24*	8.41±1.85*	6.71±0.75*	22.24±1.73**

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 两组的 INS、HOMA- β 、HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 3 Comparison of INS, HOMA- β , and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	INS/(pmol·mL ⁻¹)	HOMA- β /%	HOMA-IR
对照	治疗前	4.16±1.51	46.04±7.03	4.38±1.46
	治疗后	13.28±3.70*	70.86±8.27*	3.19±0.97*
观察	治疗前	4.32±1.47	45.72±6.91	4.51±1.39
	治疗后	16.45±4.19**	78.35±8.40**	2.40±0.82**

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 两组的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、APN比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)Table 4 Comparison of IL-1 β , IL-6, TNF- α and APN between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(μ g·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	APN/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	2.96 $\pm$ 0.37	26.14 $\pm$ 6.37	8.64 $\pm$ 1.72	6.25 $\pm$ 1.91
	治疗后	2.42 $\pm$ 0.30*	19.28 $\pm$ 5.59*	5.29 $\pm$ 1.04*	8.47 $\pm$ 2.20*
观察	治疗前	2.98 $\pm$ 0.35	26.39 $\pm$ 6.28	8.72 $\pm$ 1.69	6.17 $\pm$ 1.85
	治疗后	2.10 $\pm$ 0.28**	15.07 $\pm$ 4.16**	4.38 $\pm$ 0.85**	10.69 $\pm$ 2.34**

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 两组的血糖达标时间比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of blood glucose standard time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血糖达标时间/d
对照	42	7.80 $\pm$ 1.45
观察	42	6.38 $\pm$ 1.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

近年来,2型糖尿病的发病率呈上升趋势,但临床血糖控制状况不容乐观,尤其是不愿接受胰岛素强化治疗的患者^[6]。2型糖尿病患者长期血糖不佳,机体长期的高血糖状态可对心、脑、肝、眼、肾等器官和功能造成严重影响,导致不同程度的并发症,给患者的身心健康造成严重影响^[7]。如何制定及时有效的控糖方案对改善糖尿病患者预后具有积极意义。

利格列汀能有效促使葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和肠促胰岛素激素多肽1降解,促进 β 细胞分泌胰岛素,同时抑制胰高糖素的释放,通过双重调控作用促使血糖降低^[8]。中医认为2型糖尿病属于“消渴病”的范畴,患者素体肾阴亏虚,口渴多饮,阴虚热盛,导致脾胃运化失司,痰瘀阻络,气血运行不畅,发为此症^[9]。消渴清颗粒由黄连、苍术、地锦草、知母等组成,具有滋阴降火、清热燥湿、健脾生津、活血化瘀等功效,适用于阴虚热盛夹血瘀引起的2型糖尿病^[10]。本研究结果发现,观察组患者在治疗后的血糖疗效比对照组高,BMI、血糖达标时间比对照组低。提示联用消渴清颗粒能提高血糖控制不佳的2型糖尿病患者的血糖控制效率,改善患者肥胖症状。

临床研究表明,慢性炎症反应是2型糖尿病的重要病理进程,可造成胰岛 β 细胞损伤,增加胰岛素抵抗,加重糖尿病病情^[11]。IL-1 β 可增强黏附因子和趋化因子的表达,促使炎症介质向胰岛细胞的浸润,加重 β 细胞炎性损伤,还能通过抑制细胞增殖转

录因子的活性,抑制 β 细胞增殖^[12]。IL-6可用功细胞免疫、体液免疫途径造成胰岛 β 细胞的损伤^[13]。TNF- α 可介导多种炎症因子的表达,加剧炎症损伤,还能降低细胞对葡萄糖的摄取,抑制胰岛素功能,提高胰岛素抵抗^[14]。APN是种特异性血浆激素蛋白,可提高胰岛素敏感性,还能抑制炎症细胞的迁移、浸润和转化,减轻机体的炎症损伤^[15]。本研究结果发现,治疗后观察组的INS、HOMA- β 比对照组高,HOMA-IR比对照组低,且观察组治疗后的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 比对照组低,APN比对照组高。结果提示联用消渴清颗粒能进一步减轻血糖控制不佳的2型糖尿病患者的炎症反应,有助于减轻胰岛 β 细胞的炎症损伤,提高 β 细胞功能,改善胰岛素抵抗症状,此可能是其发挥疗效的作用机制。

综上所述,消渴清颗粒联合利格列汀片可提高血糖控制不佳的2型糖尿病的疗效,提高血糖控制效率,可能与调节炎症因子分泌,改善胰岛 β 细胞功能有关。

参考文献

- [1] 王小彦,王玉丽,徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展[J]. 药物评价研究, 2012, 35(1): 42-45.
- [2] 谢英才,支李金,李小漫,等. 利格列汀在血糖控制不良的2型糖尿病中的疗效及对胰岛功能的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(S1): 223-226.
- [3] 尚靖智,王 菲. 消渴清颗粒对糖耐量异常患者早期干预的临床观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(11): 1697-1698.
- [4] 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.
- [5] 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: 236-238.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育与管理学组. 中国2型糖尿病自我管理处方专家共识(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(12): 740-750.
- [7] 王 芳,钟历勇. 住院早发2型糖尿病患者临床特征及慢

- 性并发症相关危险因素分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(9): 769-773.
- [8] 董 健. 利格列汀对初发2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(4): 295-297.
- [9] 贾海骅, 赵红霞, 赵凯维, 等. 探讨糖尿病(消渴)中医病因病机 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1): 22, 25.
- [10] 仝小林, 林 兰, 高齐健, 等. 消渴清颗粒治疗2型糖尿病的随机、双盲、阳性对照、平行组、多中心III期临床试验 [C] 2010年中国药学会暨第十届中国药师周论文集, 2010.
- [11] 沈 岚, 陆付耳. 炎症反应与2型糖尿病 [J]. 微循环学杂志, 2004, 14(4): 63-65, 68.
- [12] 冯 燕, 蔺 萃, 赵世华, 等. 初诊2型糖尿病病人IL-1 β 与胰岛 β 细胞早相分泌功能关系 [J]. 青岛大学医学院学报, 2014, 50(1): 43-45.
- [13] 胡 波, 许 珏, 陈忠诚, 等. 2型糖尿病患者IL-2, IL-6及TNF- α 水平检测 [J]. 广东医学, 2006, 27(5): 735-737.
- [14] 沈 泓, 刘 超, 卜瑞芳, 等. 2型糖尿病患者T细胞亚群、TNF- α 及IL-10的相关性研究 [J]. 天津医药, 2007, 35(11): 823-825.
- [15] 吴乃君, 魏剑芬, 金秀平, 等. 2型糖尿病患者同型半胱氨酸和脂联素水平变化的临床意义 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 1945-1947.