

贞术调脂胶囊对2型糖尿病HbA1c疗效的真实世界研究

吴森闻^{1,2,3}, 黄晓强^{1,2}, 詹会霞^{1,2,3}, 杨进⁴, 彭柳芬⁴, 刘倩^{1,2,3}, 金英花^{1,2,3}, 陈滢宇^{1,2,3},
徐俊姣¹, 李思莹¹, 梅元珍¹, 朴胜华^{1,2,3}, 荣向路^{1,2,3}, 郭姣^{1,2,3*}

(1. 广东省代谢病中西医结合研究中心, 广州 510006;

2. 糖脂代谢病教育部重点实验室, 国家中医药管理局高脂血症调肝降脂重点研究室, 广州 510006;

3. 广东药科大学附属第一医院, 广州 510080;

4. 广东药科大学医学信息与工程学院, 广州 510006)

[摘要] 目的: 基于真实世界数据探究贞术调脂胶囊(FTZ)对2型糖尿病(T2DM)患者糖化血红蛋白(HbA1c)的长期疗效特点。方法: 提取医院信息系统(HIS)中使用FTZ的T2DM患者(FTZ组)与使用常规降糖药物的T2DM患者(常规治疗组), 运用倾向性评分匹配(PSM)法平衡组间混杂因素, 以HbA1c为疗效评价指标, 采用 t 检验, χ^2 检验比较两组间疗效差异; 对同一患者的重复测量数据, 采用广义估计方程(GEE)比较两组间疗效差异并评估对HbA1c疗效的稳定性; 采用多元线性回归分析可能影响FTZ降低HbA1c效力的因素, 并对相关因素分层后进行亚组分析。结果: 研究共纳入FTZ组患者46例与常规治疗组患者1208例, 经PSM得到组间协变量均衡的样本42对, 在1年的观察期内, ①FTZ组治疗后的HbA1c为 $6.51\% \pm 1.09\%$, 自身前后比较及与常规治疗组间比较差异均无统计学意义; 同时FTZ组治疗后HbA1c $<7.0\%$ 的达标率为73.8%, 自身前后比较及与常规治疗组间比较差异均无统计学意义; ②GEE结果显示, 对于重复测量的治疗后HbA1c水平, 两组之间差异无统计学意义, 且随着治疗时间的增加, 组间HbA1c水平保持平稳; ③多元线性回归及亚组分析结果显示, FTZ对HbA1c基线更高 $[\beta = -0.530, 95\% \text{ 置信区间(CI)} -0.850 \sim -0.209, P < 0.01]$ 或合并高血压病 $(\beta = -0.918, 95\% \text{ CI} -1.614 \sim -0.222, P < 0.05)$ 的患者降低HbA1c的效力更强。结论: 在真实世界中FTZ具有控制血糖的作用, 其效果与常规降糖药物相近, 并且可以在较长时间内保持患者的血糖稳定。

[关键词] 2型糖尿病(T2DM); 贞术调脂胶囊; 真实世界研究; 倾向性评分匹配(PSM); 广义估计方程(GEE); 临床疗效

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R781.6+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0110-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211991

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210816.1356.001.html>

[网络出版日期] 2021-08-16 15:14

Effect of Zhenzhu Tiaozhi Capsule on HbA1c in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-world Study

WU Miao-wen^{1,2,3}, HUANG Xiao-qiang^{1,2}, ZHAN Hui-xia^{1,2,3}, YANG Jin⁴, PENG Liu-fen⁴,
LIU Qian^{1,2,3}, JIN Ying-hua^{1,2,3}, CHEN Ying-yu^{1,2,3}, XU Jun-jiao¹, LI Si-ying¹,
MEI Yuan-zhen¹, PIAO Sheng-hua^{1,2,3}, RONG Xiang-lu^{1,2,3}, GUO Jiao^{1,2,3*}

(1. Guangdong Metabolic Diseases Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Key Laboratory of Glucolipid Metabolic Disorder, Ministry of Education of China, Key Unit of Modulating Liver to Treat Hyperlipemia State Administration of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;
3. The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China;

[收稿日期] 20210730(007)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81830113); 广东省基础与应用基础研究重大项目(2019B030302005)

[第一作者] 吴森闻, 在读硕士, 从事中医药防治糖脂代谢病研究, E-mail: wumiaowen2008@163.com

[通信作者] * 郭姣, 博士, 二级教授, 主任医师, 从事中医药防治糖脂代谢病研究, E-mail: gyguoyz@163.com

4. School of Medical Information and Engineering, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the long-term effect of Zhenzhu Tiaozhi capsule (FTZ) on hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on real-world data. **Method:** T2DM patients who were provided with FTZ (FTZ group) and those receiving conventional hypoglycemic drugs (control group) were extracted from the hospital information system (HIS) of the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, followed by propensity score matching (PSM) for balancing the confounding factors between groups. With HbA1c as the efficacy evaluation index, the difference in efficacy between the two groups was compared using *t*-test and χ^2 test. For repeated measurement data of the same patient, the difference in efficacy and the stability of FTZ against HbA1c were analyzed by generalized estimating equation (GEE). The factors that might affect the efficacy of FTZ against HbA1c were subjected to multivariate linear regression analysis (MLRA), and the subgroup analyses were then conducted after the stratification of relevant factors. **Result:** There were 46 patients included in the FTZ group and 1 208 patients in the control group. PSM yielded 42 pairs of samples with balanced covariates between groups. As revealed by one-year observation, ① HbA1c in the FTZ group after treatment was $6.51\% \pm 1.09\%$. No significant difference was observed either in pre- and post-treatment comparison in the FTZ group or in its comparison with the control group. At the same time, the HbA1c compliance rate in the FTZ group was 73.8% after treatment. No significant difference was observed either in pre- and post-treatment comparison in the FTZ group or in its comparison with the control group. ② The GEE results showed that the post-treatment HbA1c levels in the two groups were not significantly different from each other. Moreover, the HbA1c level remained stable over treatment time. ③ MLRA and subgroup analyses results demonstrated that FTZ was more effective in patients with high baseline HbA1c [$\beta = -0.530$, 95% confidence interval (CI) $-0.850 \sim -0.209$, $P < 0.01$] or those who were complicated with hypertension ($\beta = -0.918$, 95% CI $-1.614 \sim -0.222$, $P < 0.05$). **Conclusion:** In the real world, FTZ is able to control the blood sugar, and its effect is similar to those of conventional hypoglycemic drugs. Besides, it is capable of stabilizing the blood sugar for a long time.

[Keywords] type 2 diabetes mellitus (T2DM); Zhenzhu Tiaozhi capsule; real-world study; propensity score matching (PSM); generalized estimation equation (GEE); clinical efficacy

2型糖尿病(T2DM)是21世纪全球最严重的公共卫生问题之一。2019年全球约有4.63亿成人糖尿病患者,预计到2030年,糖尿病患者将会达到5.784亿^[1]。血糖控制是T2DM患者治疗的关键目标,其评价指标由空腹血糖(FBG)逐渐转到糖化血红蛋白(HbA1c)^[2],HbA1c在T2DM筛查、诊断和评估中的关键地位日益凸显^[3]。许多证据表明,虽然患者已经接受降糖治疗,仍然难以达到最佳的血糖控制目标^[4],同时近期研究表明,除了血糖水平达标外,血糖控制的稳定性也与短期和长期心血管并发症的风险密切相关^[5]。中医药防治糖尿病已有两千多年的历史,积累了丰富的经验,取得了显著效果,同时由于其多成分、多靶点、多效性的特点,与化学药物在血糖控制上常常表现出不同的特点^[6],然而常因缺乏高质量的循证医学证据而无法得到广泛运

用^[7]。贞术调脂胶囊(FTZ)是具有自主知识产权的中药复方制剂,2011年获得广东省食品药品监督管理局医疗机构注册批件(粤药制字Z20110029),一直使用至今。既往研究表明FTZ在T2DM^[8],高脂血症^[9],动脉粥样硬化^[10],非酒精性脂肪性肝病^[11]等糖脂代谢病上具有良好的药效,但其在真实世界中对于T2DM患者HbA1c的长期疗效特点尚不明确,因此课题组开展了基于医院信息系统(HIS)的回顾性对照研究,为其进一步的临床应用提供循证依据。

1 研究资料与方法

1.1 病例来源 本研究数据来源于广东药科大学附属第一医院HIS,涵盖了从2010年1月1日至2020年12月21日的患者相关资料,包括人口学信息、就诊日期、诊断信息、实验室检验结果和处方信

息等。

1.2 纳入标准 ①年龄 ≥ 18 岁;②诊断信息中已诊断为T2DM,或虽未诊断T2DM,但HbA1c $\geq 6.5\%$;③基线日期前90 d内有HbA1c记录,且在1年内有HbA1c重复检验记录。

1.3 排除标准 ①基线时没有降糖药处方记录;②患者人口学、临床资料不完善者。

1.4 分组 按照基线时的降糖药物使用情况,将患者分为FTZ组与常规治疗组。FTZ组定义为①在HIS处方记录中,至少有1次处方记录,且24周内FTZ累计服用量不少于75%,即 ≥ 126 d(FTZ推荐剂量为12粒/d),或24周后仍服用FTZ的患者;②基线降糖方案不包括使用化学降糖药、胰岛素、其他降糖中成药的患者。常规治疗组定义为在HIS处方记录中,使用常规药物治疗[包括二甲双胍,胰岛素促泌剂(包括磺脲类及格列奈类), α -糖苷酶抑制剂,噻唑烷二酮类,胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)受体激动剂,二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,降糖颗粒,胰岛素],且未使用过FTZ的患者。

1.5 疗效评价指标 以HbA1c作为T2DM疗效评价指标。根据中国2型糖尿病防治指南(2020年版)^[3],HbA1c达标率切点定义为HbA1c $< 7.0\%$ 。

1.6 数据标准化 ①统一患者身份信息,对于同名、同出生日期但病历号不同的患者资料,以身份证号为唯一识别编码,对多个病历资料进行合并。②诊断信息标准化,基于医院信息系统使用的国际疾病分类(ICD)-9对患者诊断信息进行合并。③用药信息标准化,参考2015年版《中华人民共和国药典》和相关药物的说明书,将所有药物名称统一转化为药物化学通用名称,并根据药理作用分类,将相同药理作用药物合并,如降糖药合并为双胍类,胰岛素促泌剂(包括磺脲类及格列奈类), α -糖苷酶抑制剂,GLP-1,DDP-4抑制剂,胰岛素等多个类别。

1.7 统计学方法 本研究采用意向治疗分析(ITT)方法。对患者的人口学特征和临床特征进行描述性分析,对于计数资料,采用频率和比例(%)表示,对于连续变量资料进行正态检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以M(Q1, Q3)表示。采用倾向性评分匹配(PSM),调整基线资料中的潜在混杂因素。对于匹配后的数据,连续变量的自身前后比较采用配对样本 t 检验、组间比较采用独立样本 t 检验,分类变量采用卡方检验。采用多元线性回归分析分析可能影响FTZ降糖疗效的因素。对同一患者的重复测量数据采用广义估计

方程(GEE)比较两组间疗效差异并评估HbA1c的稳定性。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.8 伦理审批 本研究得到了广东药科大学附属第一医院伦理委员会(ICE)的批准(ICE批准号2021-ICE-8)。研究过程符合《赫尔辛基宣言》和相关指南及规定。

2 结果

2.1 基线特征 在2010年1月1日至2020年12月21日期间,共筛选出符合纳入标准的FTZ组46例患者与常规治疗组1208例患者进入分析,以基线时的年龄,性别,HbA1c水平,HbA1c达标率情况,合并疾病包括高脂血症、脂肪肝、高血压病、冠心病、动脉粥样硬化共9个拟匹配因素作为协变量进行PSM,建立Logistic回归模型,计算所有纳入对象的倾向评分,使用最临近法1:1匹配(不放回抽样),卡钳值为0.2,共成功匹配42对。采用卡方检验及 t 检验,比较匹配前后两组的人口学与临床特征,结果见表1。

2.2 治疗前后HbA1c水平及HbA1c达标率的比较

在1年的观察期内,FTZ组与常规治疗组的HbA1c分别从基线的 $6.57\% \pm 1.02\%$ 和 $6.60\% \pm 1.05\%$ 下降至 $6.51\% \pm 1.09\%$ 和 $6.48\% \pm 1.06\%$,两组治疗前后自身比较及组间比较差异均无统计学意义,表明FTZ具有控制HbA1c的作用,且HbA1c控制效果在两组间相近。FTZ组与常规治疗组在治疗前达到HbA1c $< 7\%$ 控制目标的患者比例分别为76.2%(32/42)和64.3%(27/42),治疗后分别为73.8%(31/42)和66.7%(28/42),两组自身前后比较及组间比较差异均无统计学意义,同样表明FTZ具有与常规降糖药物相近的HbA1c控制作用。

2.3 重复测量HbA1c的GEE分析 上述 t 检验结果显示两组的HbA1c在治疗前后两个时间点的自身比较及组间比较差异均无统计学意义,同时本研究数据包括了同一患者多个时间点的检验数据,对此课题组采用了GEE的分析方法。该方法在分析中可以使用同一患者所有重复检验的数据,并考虑同一患者HbA1c前后变化的效应,较好地解决了纵向数据中因变量自相关的问题,且模型相对稳健。本研究GEE分析中将可能影响HbA1c疗效的因素作为固定效应,具体包括药物组别、时间、年龄、性别、合并疾病(高脂血症、脂肪肝、高血压病、冠心病、动脉粥样硬化),由于同一患者的检验指标具有前后延续性,因此作业相关矩阵采用自相关。GEE

表1 匹配前后人群的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of population before and after matching

项目	匹配前		匹配后	
	FTZ组	常规治疗组	FTZ组	常规治疗组
例数/例	46	1 208	42	42
年龄/岁	66.63±15.17	66.92±12.13	65.62±15.16	64.24±12.25
女性/例(%)	31(67.4)	651(53.9)	27(64.3)	28(66.7)
HbA1c/%	6.54±0.98 ¹⁾	7.12±1.20	6.57±1.02	6.60±1.05
HbA1c<7.0%/例(%)	36(78.3) ¹⁾	627(51.9)	32(76.2)	27(64.3)
合并疾病/例(%)				
高脂血症	35(76.1) ¹⁾	228(18.9)	31(73.8)	26(61.9)
脂肪肝	25(54.3) ¹⁾	188(15.6)	21(50.0)	25(59.5)
冠心病	22(47.8) ¹⁾	287(23.8)	20(47.6)	15(35.7)
高血压病	35(76.1) ¹⁾	668(55.3)	31(73.8)	28(66.7)
动脉粥样硬化	35(76.1) ¹⁾	396(32.8)	31(73.8)	30(71.4)
使用降糖药物/例(%)				
二甲双胍	-	205	-	18
α-糖苷酶抑制剂	-	283	-	17
胰岛素促泌剂	-	178	-	12
DPP-4抑制剂	-	17	-	0
GLP-1受体激动剂	-	21	-	5
降糖颗粒	-	14	-	0
胰岛素	-	127	-	9
治疗时间/d	209.7±98.6 ¹⁾	199.5±106.0	219.1±95.9	209.0±104.8

注:与常规治疗组比较¹⁾P<0.01。

结果显示,对于重复测量的HbA1c,两组之间差异仍然没有统计学意义,这与治疗前后两个时间点的组间比较结果一致;且随着治疗时间的增加,组间HbA1c水平保持平稳。为了确保结果的稳健性,进一步对FTZ组和常规治疗组各自进行GEE分析,结果显示,调整年龄、性别、合并疾病(高脂血症、脂肪肝、高血压病、冠心病、动脉粥样硬化)后,FTZ组的HbA1c变化与治疗时间无显著相关,即随着治疗时间的增加,HbA1c水平保持平稳。见表2~4。

2.4 影响FTZ降低HbA1c效力的回归分析 上述研究结果显示FTZ具有控制血糖的作用,其效果与常规降糖药物相近。但是T2DM常与高脂血症、脂肪肝、冠心病、高血压病、动脉粥样硬化等疾病合并发生,且年龄,性别,HbA1c基线水平,治疗时间,合并疾病等因素都可能对FTZ降低HbA1c的效力产生影响。为此,对上述可能对FTZ疗效产生影响的因素进行了多元线性回归分析,以明确具体影响因素。结果显示,HbA1c基线水平与合并高血压病会对FTZ的疗效产生影响,具体表现为FTZ对HbA1c基线水平较高($\beta=-0.530$, 95%CI $-0.850 \sim -0.209$,

表2 FTZ组与常规治疗组影响治疗后HbA1c的GEE分析

Table 2 GEE analysis related to HbA1c after treatment in two groups

变量	β 值	95%置信区间(CI)	P值
药物组别	0.147	-0.580 ~ 0.287	0.507
年龄	0.213	-0.149 ~ 0.575	0.249
性别	0.006	-0.011 ~ 0.022	0.478
治疗时间	0.000	-0.001 ~ 0.001	0.840
高脂血症	-0.143	-0.540 ~ 0.255	0.481
脂肪肝	-0.096	-0.488 ~ 0.296	0.631
冠心病	0.449	-0.035 ~ 0.933	0.069
高血压病	0.427	-0.075 ~ 0.928	0.096
动脉粥样硬化	-0.404	-0.907 ~ 0.099	0.668

$P<0.01$) 或合并高血压病($\beta=-0.918$, 95%CI $-1.614 \sim -0.222$, $P<0.05$)患者可能更有效。见表5,图1。

为进一步明确FTZ是否对HbA1c基线水平较高或合并高血压病的患者更有效,根据HbA1c基线水平与是否合并有高血压病进行亚组分析。结果显示在HbA1c基线亚组中,FTZ对于基线HbA1c水

表3 FTZ组影响治疗后HbA1c的GEE分析

Table 3 GEE analysis related to HbA1c after treatment in FTZ group

变量	β	95% CI	P
年龄	-0.001	-0.015 ~ 0.012	0.841
性别	0.316	-0.156 ~ 0.787	0.189
治疗时间	0.001	0.000 ~ 0.002	0.069
高脂血症	-0.022	-0.535 ~ 0.491	0.933
脂肪肝	-0.210	-0.697 ~ 0.277	0.397
冠心病	0.706	0.130 ~ 1.283	0.016
高血压病	0.973	0.326 ~ 1.619	0.003
动脉粥样硬化	-0.838	-1.502 ~ -0.174	0.013

表4 常规治疗组影响治疗后HbA1c的GEE分析

Table 4 GEE analysis related to HbA1c after treatment in conventional treatment group

变量	β	95% CI	P
年龄	0.027	-0.004 ~ 0.058	0.084
性别	0.488	0.033 ~ 0.943	0.036
治疗时间	-0.001	-0.002 ~ 0.001	0.362
高脂血症	-0.478	-0.903 ~ -0.054	0.027
脂肪肝	0.374	-0.138 ~ 0.886	0.152
冠心病	0.319	-0.299 ~ 0.938	0.312
高血压病	-0.345	-1.045 ~ 0.355	0.334
动脉粥样硬化	0.100	-0.659 ~ 0.858	0.797

表5 与FTZ疗效相关的多元线性回归分析

Table 5 Multiple linear regression analysis related to efficacy of FTZ

变量	β	SE(β)	95% CI	P
年龄	0.004	0.010	-0.016 ~ 0.025	0.668
性别	0.098	0.303	-0.519 ~ 0.715	0.748
治疗时间	0.002	0.001	-0.001 ~ 0.005	0.143
HbA1c基线	-0.530	0.157	-0.850 ~ -0.209	0.002
高脂血症	-0.347	0.312	-0.982 ~ 0.288	0.274
脂肪肝	0.004	0.275	-0.557 ~ 0.565	0.989
冠心病	0.266	0.374	-0.496 ~ 1.028	0.483
高血压病	-0.918	0.342	-1.614 ~ -0.222	0.011
动脉粥样硬化	0.071	0.391	-0.726 ~ 0.867	0.857

平更高人群降低HbA1c的效力更大($P < 0.05$),这与多元线性回归的结果相一致。在高血压病亚组中,合并高血压病人HbA1c基线显著低于无高血压病人($P < 0.05$),基于回归分析及HbA1c基线亚组结果,HbA1c基线较低的人群,FTZ降低HbA1c的效力更小,但拥有较低HbA1c基线的合并高血压病

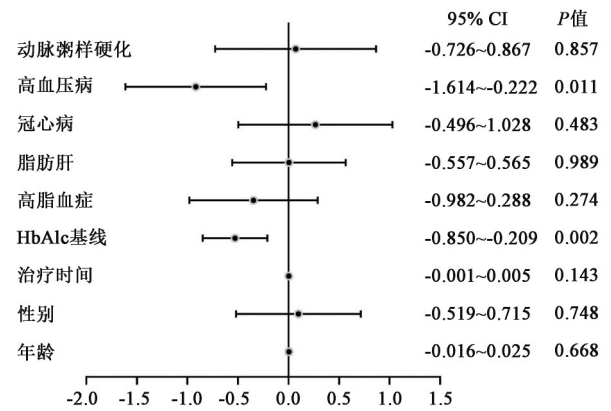


图1 与FTZ疗效相关的多元线性回归分析

Fig. 1 Multiple linear regression analysis related to efficacy of FTZ

人群,HbA1c下降程度反而高于无高血压病组,结合回归分析结果,提示FTZ对于合并高血压病人降低HbA1c的效力可能更大,但考虑到治疗后两组间HbA1c差值无显著差异,且亚组分析样本量较少,该结论有待将来进一步验证。见表6,7。

表6 HbA1c基线亚组的HbA1c水平分析

Table 6 Analysis of HbA1c levels in HbA1c baseline subgroups %

组别	例数	基线HbA1c	治疗后HbA1c	差值
基线HbA1c<7%	32	6.08±0.45	6.20±0.73	0.12±0.57
基线HbA1c≥7%	10	8.14±0.65 ²⁾	7.48±1.47 ²⁾	-0.66±1.60 ¹⁾

注:与基线HbA1c<7%组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

表7 高血压病亚组的HbA1c水平分析

Table 7 Analysis of HbA1c levels in hypertension subgroups %

组别	例数	基线HbA1c	治疗后HbA1c	差值
无高血压病	11	7.27±1.20	7.46±1.33	0.19±0.80
高血压病	31	6.33±0.83 ²⁾	6.165±0.75 ²⁾	-0.16±1.00

注:与无高血压组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

中医药防治T2DM逐渐成为新趋势,临床研究也逐渐由低质量^[12]向高质量^[13-14]发展,一般研究周期多在半年内^[15]。随机对照试验,虽然研究证据级别高,但因需要严格的控制条件,实施难度较大。而且T2DM临床常与血脂异常、高血压合并出现,合病或并病率达到70%以上^[16-17],因此,严格控制了纳排标准的RCT研究,一定程度上限制了其结果在真实世界的外推性。真实世界研究注重临床实际应用的特点,适用于中医药的疗效评价,可以利用中医药临床实践数据,采用合适的统计学方法,为临床提供相对高质量的循证依据,成为近几年临床研究的热点^[18]。

FTZ是治疗瘴浊(糖脂代谢病)^[19-20]的中药复方制剂,由女贞子、三七、黄连等8味中药组成,是郭皎教授提出的“调肝启枢化浊法”的代表方药。该药物具有自主知识产权,并纳入医保,从2011年一直使用至今。基于此,本研究利用医院HIS数据,在真实世界背景下开展回顾性研究,采用PSM进行匹配,均衡了组间混杂因素的分布,相当于进行了“事后随机化”,从而达到控制混杂偏倚的目的。课题组还考虑了T2DM这类慢性疾病患者长期治疗、多次检验的特点,对重复测量的数据采用GEE进行疗效评估,较好地解决了纵向数据中因变量相关的问题,充分利用资料信息且模型相对稳健^[21],能够较好地利用多次重复测量数据反应疾病动态变化及药物是否具有长期稳定控制血糖的疗效特点。

研究结果显示,在1年的观察期内,FTZ组始终维持着良好的血糖控制,平均HbA1c保持在6.51%这一较低且稳定的水平,组间比较也显示,治疗后FTZ组的HbA1c达标率与常规治疗组差异无统计学意义。同时课题组考虑到同一患者HbA1c随时间变化的效应,使用了患者所有的重复检验数据对两组间HbA1c疗效进行比较,GEE结果同样显示HbA1c在观察期间与降糖药物组别无相关性,且随着治疗时间的增加HbA1c水平保持平稳。多种分析方法的结果均显示了FTZ与常规降糖药物控制血糖效果无显著性差异,并且可以在较长时间内保持患者的血糖稳定。有研究表明,长期保持血糖的稳定可以保护血管内皮功能^[22],因此维持血糖稳定与降低血糖具有同样重要的临床价值。

既往研究发现,FTZ可通过上调胰岛素信号通路中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K) p85 mRNA及胰岛素受体底物-1(IRS-1)蛋白的表达,对胰岛素效应器官产生胰岛素增敏作用,从而降低血糖水平^[23],这可能是其控制血糖的主要机制之一。同时方中各药物的药理作用,可能在FTZ保持血糖稳定中发挥了协同作用。如女贞子中的齐墩果酸可以通过抑制线粒体活性氧簇(ROS),降血脂和抗炎作用来改善肝脏胰岛素抵抗^[24];三七中的人参皂苷Re通过调控IRS-1蛋白,脂肪酸样化合物过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ)通路等发挥降低胰岛素抵抗的作用^[25];黄连中的盐酸小檗碱可通过多种途径减轻胰岛素抵抗^[26-30]、调节肠道微生物群^[31]和抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性^[32]发挥调节血糖的作用。

此外,课题组探究了影响FTZ疗效的相关因

素,结果发现FTZ对基线HbA1c水平较高的患者更有效,该结果与其他中成药如糖敏灵的降糖效应研究报道相一致^[33],符合中医药“反之于平”的效应特点,提示运用中医药治疗T2DM可能不易发生低血糖。课题组还发现FTZ对于合并高血压病的患者可能具有更佳的疗效。既往研究显示T2DM与高血压病具有胰岛素抵抗、代谢性炎症反应、肠道菌群紊乱等共同的病理机制^[34],FTZ可通过调节核转录因子- κ B(NF- κ B)通路及降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)和高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,减少炎症因子的释放,抑制炎症反应^[35];通过调节脂联素信号通路,改善血管功能^[36];还可通过降低肠道炎症因子的水平、改善肠道代谢物,从而恢复紊乱的肠道菌群^[37],这些机制可能是FTZ对合并高血压病患者的HbA1c效果更好的原因所在,也使FTZ对T2DM常合并的高血压病、血脂异常等糖脂代谢病的治疗更具综合获益潜力。课题组基于临床实践和基础研究也发现FTZ具有调脂、降糖、改善非酒精性脂肪性肝、抗动脉粥样硬化的多重药效^[9,35,38-39],从而体现了其综合防治糖脂代谢病的特色。

本研究在大数据、信息化的时代背景下,采用了来源于真实世界的真实数据,能够较完整地收集到患者的临床信息,但经过严格的纳入、清洗与匹配,最终进入分析的两组人群样本量仍然相对较少,FTZ更多的效应特点仍有待开展大样本、前瞻性随机对照试验进一步研究。

综上所述,FTZ在真实世界中具有控制血糖的作用,其效果与常规降糖药物相近,并且可以在较长时间内保持患者的HbA1c稳定。同时对T2DM合并高血压病患者具有更好的降糖效果,显示了对糖脂代谢病^[19-20]人群综合调节的潜力。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Eighth 9th edition 2019 [EB/OL]. (2019-11-14)[2021-7-29]. <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
- [2] LITTLE R R, ROHLFING C L, SACKS D B, et al. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care[J]. Clin Chem, 2011, 57(2):205-214.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4):311-398.

- [4] OKEMAH J, PENG J, QUIÑONES M. Addressing clinical inertia in type 2 diabetes mellitus: a review [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11):1735-1745.
- [5] CERIELLO A, KILPATRICK E S. Glycemic variability: both sides of the story [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2):S272-S275.
- [6] 王琦琪, 钱程, 宋钟娟, 等. 中成药治疗2型糖尿病的临床研究进展 [J]. *上海医药*, 2019, 40(19):29-31.
- [7] TIAN G, ZHAO C, ZHANG X, et al. Evidence-based traditional Chinese medicine research: two decades of development, its impact, and breakthrough [J]. *J Evid Based Med*, 2021, 14(1):65-74.
- [8] WANG H, TAN H, ZHAN W, et al. Molecular mechanism of Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule in the treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and validation in minipigs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274:114056.
- [9] GUO J, BEI W, HU Y, et al. A new TCM formula FTZ lowers serum cholesterol by regulating HMG-CoA reductase and CYP7A1 in hyperlipidemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2):299-307.
- [10] ZHANG R, LI T, GUO J, et al. Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi capsule reduces restenosis via the downregulation of NF-kappaB and inflammatory factors in rabbits [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):272.
- [11] CHEN Y, HE X, YUAN X, et al. NLRP3 Inflammasome formation and activation in nonalcoholic steatohepatitis: therapeutic target for antimetabolic syndrome remedy FTZ [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, doi: 10.1155/2018/2901871.
- [12] 王淑斌, 陈子杰, 程玉娟, 等. 中医药治疗2型糖尿病知识图谱分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9):2082-2087.
- [13] LIAN F, JIN D, BAO Q, et al. Effectiveness of traditional Chinese medicine Jinlida granules as an add-on therapy for type 2 diabetes: a system review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(7):540-551.
- [14] JI L, TONG X, WANG H, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for diabetes: a double-blind, randomised, controlled trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56703.
- [15] 胡佳卉, 钱会南, 白雪芳, 等. 不同中成药联合二甲双胍治疗2型糖尿病有效性的网状Meta分析 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(24):2163-2173.
- [16] JI L, HU D, PAN C, et al. CCMR-3B STUDY Investigators. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients [J]. *Am J Med*, 2013, 126(10):925.
- [17] 朴胜华, 郭姣, 胡竹平. 高脂血症住院患者中医证候临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(10):1322-1325.
- [18] 陈薇, 陈可冀, 刘建平. 中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5):608-611.
- [19] 李敏谦, 林育, 项磊, 等. 瘵浊与糖脂代谢病 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(3):652-655.
- [20] 郭姣. 糖脂代谢病(瘵浊)中西医结合诊疗技术规范 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(3):771-782.
- [21] 吉华星, 刘恩顺. 真实世界中医疗效评价信息处理方法研究概况 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(4):592-596.
- [22] CERIELLO A, ESPOSITO K, PICONI L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5):1349-1354.
- [23] HU X, WANG M, BEI W, et al. The Chinese herbal medicine FTZ attenuates insulin resistance via IRS1 and PI3K *in vitro* and in rats with metabolic syndrome [J]. *J Transl Med*, 2014, 12:47.
- [24] WANG X, LIU R, ZHANG W, et al. Oleanolic acid improves hepatic insulin resistance via antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 376(1-2):70-80.
- [25] GAO Y, YANG M F, SU Y P, et al. Ginsenoside Re reduces insulin resistance through activation of PPAR- γ pathway and inhibition of TNF- α production [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2):509-516.
- [26] KONG W J, ZHANG H, SONG D Q, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression [J]. *Metabolism*, 2009, 58:109-119.
- [27] MAHMOUD M A, GHAREEB D A, SAHYOUN H A, et al. *In vivo* interrelationship between insulin resistance and interferon gamma production: protective and therapeutic effect of berberine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, doi: 10.1155/2016/2039897.
- [28] LIU L Z, CHEUNG S C, LAN L L, et al. Berberine modulates insulin signaling transduction in insulin-resistant cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 317:148-153.
- [29] LIU D, ZHANG Y, LIU Y, et al. Berberine modulates

- gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126: 513-520.
- [30] YUE S J, LIU J, WANG A T, et al. Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316: E73-E85.
- [31] ZHANG X, ZHAO Y, ZHANG M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42529.
- [32] 潘国宇, 王广基, 孙建国, 等. 小檗碱对葡萄糖吸收的抑制作用 [J]. *药学报*, 2003, 38(12): 911-914.
- [33] TONG X L, WU S T, LIAN F M, et al. The safety and effectiveness of TM81, a Chinese herbal medicine, in the treatment of type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 448-454.
- [34] 华爽, 吕明慧, 刘倩颖, 等. 糖脂代谢病的发病机制: 多重打击学说 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(3): 638-644.
- [35] SONG L, ZHANG D, GUO C, et al. The traditional Chinese medicine formula Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi protects myocardia from injury in diabetic minipigs with coronary heart disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111343.
- [36] LI T, ZHANG R, LIU Y, et al. Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi capsule ameliorates rabbit's iliac artery restenosis by regulating adiponectin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110311.
- [37] SHENGHUA P, ZIQIN Z, SHUYU T, et al. An integrated fecal microbiome and metabolome in the aged mice reveal anti-aging effects from the intestines and biochemical mechanism of FuFang zhenshu TiaoZhi(FTZ) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109421.
- [38] 胡旭光, 郭姣, 贝伟剑, 等. 复方贞术调脂胶囊对MS大鼠胰岛素抵抗及胰岛素信号PI-3K的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(2): 140-143.
- [39] 姚红霞, 郭姣, 唐春萍, 等. 复方贞术调脂胶囊对大鼠非酒精性脂肪肝调脂保肝作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2074-2077.

[责任编辑 王鑫]