

参芪降糖胶囊对 2 型糖尿病合并血脂异常患者 糖、脂代谢的影响

单洁*, 田霖林, 车立群, 徐红双, 赵文杰

(齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

[摘要] **目的:**探讨参芪降糖胶囊对 2 型糖尿病合并血脂异常患者糖、脂代谢的调节作用和对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 脂联素 (APN), 瘦素 (LP), 超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 的影响。**方法:**106 例患者随机按数字表法分为观察组 54 例和对照组 52 例。两组均采用盐酸二甲双胍片和阿卡波糖片控制血糖, 对照组采用阿托伐他汀片, 20 mg·d⁻¹, 睡前服用; 观察组服用参芪降糖胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 12 周。检测治疗前后空腹血糖 (FBG), 餐后 2 h 血糖 (PBG), 糖化血红蛋白 (HbA1c), 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛素敏感指数 (ISI), 总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 载脂蛋白 A (ApoA), 载脂蛋白 B (ApoB), TNF- α , APN, LP, hs-CRP 水平; 并进行安全性评价。**结果:**经 Ridit 分析, 观察组血脂疗效与对照组相比较, 差异无统计学意义; 治疗后观察组 HbA1c, HOMA-IR 低于对照组, ISI 高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后两组 TC, TG, LDL-C 和 ApoB 水平较治疗前下降, HDL-C 和 ApoA 上升 ($P < 0.01$), 治疗后观察组 LDL-C 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 其他指标组间比较差异均无统计学意义; 治疗后观察组 TNF- α , LP, hs-CRP 水平低于对照组, APN 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**参芪降糖胶囊对糖尿病合并脂代谢异常患者的糖、脂代谢均有一定的调节作用, 还能改善 HOMA-IR, 调节炎症因子, 且副作用少。

[关键词] 2 型糖尿病; 高脂血症; 参芪降糖胶囊; 糖、脂代谢; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0168-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150168

Study on Effect of Shenqi Jiangtang Capsule on Sugar and Lipid Metabolism of Patients with Type 2 Diabetes Combined with Dyslipidemia SHAN Jie*, TIAN Lin-lin, CHE Li-qun, XU Hong-shuang, ZHAO Wen-jie (The Third Hospital Affiliated to Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Shenqi Jiangtang capsule in regulating sugar and lipid metabolism of patients with type 2 diabetes combined with dyslipidemia and on the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), adiponectin (APN), leptin (LP), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP). **Method:** Totally 106 patients were randomly divided into the observation group (54 cases) and the control group (52 cases). Both groups were given Metformin Hydrochloride tablets and Acarbose Tablets to control blood sugar. The control group took Atorvastatin tablets (20 mg·d⁻¹, taking before sleeping). The observation group took Shenqi Jiangtang capsule (3 pieces/time, *tid*). Both groups were treated for 12 weeks. Before and after the treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), 2 hours postprandial blood glucose (PBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were detected. The insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (ISI), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A (ApoA), apolipoprotein B (ApoB), TNF- α , APN, LP, hs-CRP were calculated. A safety evaluation was conducted. **Result:** According to the Ridit analysis, there was no significantly statistical difference in the blood lipid efficacy between the observation group and the treatment group. After the treatment, the levels of HbA1c, HOMA-IR in the observation group were lower than that in the control group, with higher ISI than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of TC, TG, LDL-C and ApoB in both groups

[收稿日期] 20150401(156)

[基金项目] 黑龙江省教育厅面上项目(12531818)

[通讯作者] * 单洁, 副主任医师, 从事内分泌与代谢疾病的临床工作, Tel:13766587218, E-mail:cpa9sw@163.com

declined but HDL-C and ApoA levels increased compared with that before the treatment ($P < 0.01$). The LDL-C level in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), with no statistical difference in other indexes in the inter-group comparison. And the observation group showed lower TNF- α , LP, hs-CRP levels but higher APN than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenqi Jiangtang capsule has a certain effect in regulating sugar and lipid metabolism and inflammatory factors of patients with diabetes combined with dyslipidemia and improving HOMA-IR, with few side effects.

[Key words] type 2 diabetes; hyperlipidemia; Shenqi Jiangtang capsule; sugar and lipid metabolism; inflammatory reaction

中国 2 型糖尿病 (T2DM) 的发病率上升为 9.7%^[1], 已经成为主要慢性病之一。心脑血管病变是 T2DM 主要健康威胁, 高达 75% 死于动脉粥样硬化 (AS) 所导致的心脑血管疾病。血脂异常与糖尿病高风险密切相关, 调查显示中老年糖尿病高危人群血脂异常患病率为 75%, 以混合型血脂异常多见^[2]。另一项调查显示糖尿病高危人群中血脂异常患病率为 62.9%, 高体质指数、高糖化血红蛋白、吸烟和高糖尿病风险积分均是血脂异常的危险因素^[3]。因此对 T2DM 合并高脂血症患者进行调脂治疗对降低心血管主要终点事件的发生具有重要的临床意义。

中医学认为消渴病机阴虚、气虚为本, 痰浊血瘀为标, 阴虚血脉运行涩滞、气虚鼓动无力, 痰浊阻滞、血脉不利等均可导致痰浊、血瘀, 二者是并发症发生和发展的病理基础, 痰浊瘀血又可损伤脏腑, 耗伤气血, 使病变错综复杂。参芪降糖胶囊具有益气养阴, 滋脾补肾之功, 用于 T2DM 的治疗有一定的疗效, 并能降低糖耐量患者血清甘油三酯和胆固醇水平^[4]。本研究观察了参芪降糖胶囊对 2 型糖尿病合并血脂异常患者糖、脂代谢的影响; 糖尿病是一种慢性亚临床炎症性疾病, 炎症反应在 DN 发生、发展过程起着重要作用, 笔者还从炎症反应的方面探讨了参芪降糖胶囊的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 120 例患者来自齐齐哈尔医学院附属第三医院内分泌科 2012 年 4 月—2014 年 11 月门诊或住院部, 采用随机数字表法按 1:1 比例分为观察组和对照组, 除去脱落、失访共完成 106 例, 其中观察组 54 例, 男 31 例, 女 23 例; 年龄 32~70 岁, 平均 (51.4 ± 11.5) 岁, 糖尿病病程 5~15 年, 平均 (7.5 ± 7.1) 年。对照组 52 例, 男 29 例, 女 23 例; 年龄 35~70 岁, 平均 (50.9 ± 12.1) 岁, 糖尿病病程 5~17 年, 平均 (7.9 ± 7.5) 年。两组在性别、年龄、病程等一般资料比较无显著性差异, 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照 1999 年 WHO 专家咨询委员会对 DM 的定义、分类与诊断标准^[5]; 高脂血症判决标准参照《中国成人血脂异常防治指南》^[6]制定。气阴两虚证诊断标准参照中华中医药学会制定的“糖尿病中医防治指南”^[7]。

1.3 纳入标准 ①有明确 T2DM 病史, 检查有血脂异常, 符合高脂血症诊断, 经 8 周饮食等生活方式控制仍然异常; ②符合气阴两虚证辨证; ③糖尿病病程超过 5 年, 年龄不超过 70 周岁, 男女不限; ④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ① I 型糖尿病患者; ②肾病综合征、甲状腺功能低下等疾病或药物导致的高脂血症; ③合并糖尿病急性并发症或严重感染者; ④妊娠或哺乳期妇女; ⑤过敏体质及对多种药物过敏者; ⑥合并心、脑、肝、肾严重疾病、肿瘤、精神病患者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予常规降糖治疗, 口服盐酸二甲双胍片 (上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31022081), 采用个体化的服药, 若血糖还控制不佳, 可合用阿卡波糖片 (杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H20020202)。对照组采用阿托伐他汀片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 J20130130) $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 睡前服用。观察组采用参芪降糖胶囊 (河南羚锐制药股份有限公司, 国药准字 Z10970002), 3 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①糖代谢情况, 检测治疗前后空腹血糖 (FBG), 2 h 餐后血糖 (PBG), 糖化血红蛋白 (HbA_{1c}), 空腹胰岛素 (FINS), 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 和胰岛素敏感指数 (ISI) = $1 / (\text{FINS} \times \text{FPG})$; ②脂代谢情况, 检测治疗前后总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 载脂蛋白 A (ApoA) 及载脂蛋白 B (ApoB) 水平; ③炎症因子, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 脂联素 (APN), 瘦素 (LP), 超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP), 治疗前后各检测 1 次。④安全性评价, 记录两组治疗

期间的不良反应,监测肝、肾功能。

1.7 疗效标准 血脂疗效判断标准^[6],临床控制:治疗后血脂检测恢复正常;显效:治疗后血脂检测达到以下任何一项者,TC 下降 $\geq 20\%$,TG 下降 $\geq 40\%$,或 HDL-C 上升 $\geq 0.26 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;有效:血脂检查达到以下任何一项者,TC 下降 $\geq 10\%$ 但 $< 20\%$,TG 下降 $\geq 20\%$ 但 $< 40\%$,HDL-C 上升 $\geq 0.104 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 但 $< 0.26 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;无效:血脂检测未达到以上标准者。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂疗效比较 经 Ridit 分析,观察组血脂疗效与对照组比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组降脂疗效比较

例

Table 1 Comparison of lipid-lowering efficacy in two groups cases

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
对照	52	25	10	5	12
观察	54	32	11	5	6

2.2 两组治疗前后 FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR 和 ISI 变化情况比较 与治疗前相比较,两组 FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR 水平均有下降,ISI 升高 ($P < 0.01$);治疗后两组间 FBG, PBG 比较差异无统计学意义;治疗后观察组 HbA1c, HOMA-IR 低于对照组,ISI 高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后血脂 6 项变化情况比较 治疗后两组 TC, TG, LDL-C 和 ApoB 水平较治疗前下降, HDL-C 和 ApoA 上升 ($P < 0.01$),治疗后观察组 LDL-C 水平高于对照组 ($P < 0.05$),其他指标组间比较差异均无统计学意义,见表 3。

表 2 两组治疗前后 FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR 和 ISI 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR and ISI changes in two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	PBG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HbA1c/%	HOMA-IR	ISI
对照	治疗前	52	8.81 \pm 1.26	9.81 \pm 2.05	10.37 \pm 2.42	2.16 \pm 0.53	-4.36 \pm 0.35
	治疗后		6.15 \pm 0.93 ¹⁾	7.25 \pm 1.67 ¹⁾	7.51 \pm 1.53 ¹⁾	1.68 \pm 0.42 ¹⁾	-3.73 \pm 0.29 ¹⁾
观察	治疗前	54	8.87 \pm 1.16	9.72 \pm 1.96	10.74 \pm 2.38	2.09 \pm 0.51	-4.41 \pm 0.33
	治疗后		5.94 \pm 0.89 ¹⁾	7.14 \pm 1.51 ¹⁾	6.76 \pm 1.29 ^{1,2)}	1.41 \pm 0.37 ^{1,2)}	-3.51 \pm 0.24 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3~4 同)。

表 3 两组治疗前后 TC, TG, LDL-C, HDL-C, ApoA 及 ApoB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TC, TG, LDL-C, HDL-C, ApoA and ApoB levels in two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	ApoA/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ApoB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	52	5.94 \pm 0.62	2.43 \pm 0.38	4.51 \pm 0.59	0.91 \pm 0.28	1.11 \pm 0.26	1.35 \pm 0.30
	治疗后		5.05 \pm 0.51 ¹⁾	1.72 \pm 0.46 ¹⁾	3.32 \pm 0.47 ¹⁾	1.21 \pm 0.25 ¹⁾	1.30 \pm 0.28 ¹⁾	1.12 \pm 0.23 ¹⁾
观察	治疗前	54	5.91 \pm 0.65	2.47 \pm 0.40	4.49 \pm 0.58	0.92 \pm 0.31	1.09 \pm 0.25	1.38 \pm 0.34
	治疗后		5.29 \pm 0.42 ¹⁾	1.87 \pm 0.40 ¹⁾	3.80 \pm 0.53 ^{1,2)}	1.27 \pm 0.34 ¹⁾	1.21 \pm 0.26 ¹⁾	1.15 \pm 0.26 ¹⁾

2.4 两组治疗前后 TNF- α , APN, LP, hs-CRP 变化情况比较 治疗后两组 TNF- α , LP, hs-CRP 显著下降, APN 水平升高 ($P < 0.01$),治疗后观察组 TNF- α , LP, hs-CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$), APN 水平高于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 安全性评价 对照组有 5 例患者出现胃肠不适,有 3 例出现头晕、头痛,有 1 例出现皮疹,程度均为轻度,有 3 例出现轻度肝功能异常,均判断与药物可能有关。观察组分别有 2 例出现胃肠不适和头晕,程度为轻度,与药物关系为可疑。

3 讨论

糖尿病导致大血管病变的基础是动脉粥样硬

化,其形成的不稳定斑块是糖尿病患者并发心脑血管事件的主要原因。2 型糖尿病患者的 LDL-C 水平每下降 $0.65 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,则大血管事件发生率可降低 15% 左右,LDL-C 升高, HDL-C 的降低是高血压、冠心病、缺血性中风等心脑血管疾病的重要危险因素和启动因子,脂代谢异常成为了这些疾病的促进因素^[8]。

阿托伐他汀能降低血浆 LDL-C, TC, 能改善 AS 患者的内皮功能、抗炎、抗氧化、抗血栓等多种途径来稳定斑块,从而起到良好的抗 AS 作用^[9]。

参芪降糖胶囊由人参、黄芪等 11 味中药组成,方中人参大补元气,生津,黄芪补气升阳,二药补脾

表 4 两组治疗前后 TNF- α , APN, LP, hs-CRP ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TNF- α , APN, LP, hs-CRP standards in two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	LP/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	APN/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	52	治疗前	26.43 \pm 5.75	9.16 \pm 1.32	22.85 \pm 4.83	6.59 \pm 1.17
		治疗后	14.24 \pm 3.92 ¹⁾	7.51 \pm 1.05 ¹⁾	19.41 \pm 4.26 ¹⁾	7.85 \pm 1.52 ¹⁾
观察	54	治疗前	25.81 \pm 5.64	9.25 \pm 1.44	23.06 \pm 5.47	6.62 \pm 1.25
		治疗后	12.69 \pm 3.74 ^{1,2)}	6.87 \pm 0.93 ^{1,2)}	17.39 \pm 3.51 ^{1,2)}	8.48 \pm 1.63 ^{1,2)}

益肺,麦冬归肺胃经养阴生津、润肺清心,枸杞子、地黄滋补肾阴,生津润燥,天花粉清热泻火、生津止渴,山药、茯苓、泽泻健脾化湿,五味子、覆盆子收敛固肾摄精。全方以麦味地黄丸去山茱萸,加人参、黄芪等而成,除滋肾补肺外,增强了益气养阴之功,正投消渴气阴两虚之病机。临床研究显示参芪降糖胶囊能显著降低血糖及血脂水平^[10],参芪降糖颗粒能降低 2 型糖尿病伴有代谢综合征患者血清 hs-CRP^[11],对糖耐量减低患者的糖代谢干预效果显著,能恢复与保护胰岛 β 细胞功能^[12];并能抑制 TGF- β_1 , VEGF 的表达,对早期糖尿病肾病的肾功能有一定的保护作用^[13],充分显示了其作用的多靶点特点。

本组资料显示参芪降糖胶囊在降低 TC, TG, ApoB, 升高 HDL-C 和 ApoA 方面与阿托伐他汀疗效相当,但在降低 LDL-C 方面不如阿托伐他汀;以上结果提示了参芪降糖胶囊对糖尿病合并脂代谢异常患者的脂代谢有一定的调节作用。

胰岛素抵抗 (IR) 是 2 型糖尿病和脂质代谢紊乱等疾病共同的病理生理学基础,本研究显示治疗后观察组 HbA1c, HOMA-IR 低于对照组, ISI 高于对照组,提示了参芪降糖胶囊改善了胰岛素抵抗,对血糖代谢具有一定的调节作用。

IR 与炎症反应密切相关,多种炎症因子 TNF- α , hs-CR, 白细胞介数等均参与并加重胰岛素抵抗,这些炎症因子同样促进了 AS 的发生、发展^[14]。LP 是调节能量代谢和脂肪代谢的重要因子,高瘦素血症与 IR 关系密切。APN 是一种肽类激素,具有提高胰岛素敏感性作用,具有抗炎、抗动脉粥样硬化等作用^[15]。本研究显示治疗后观察组 TNF- α , LP, hs-CRP 水平低于对照组, APN 水平高于对照组,提示了参芪降糖胶囊对患者炎症反应有改善作用,能调节 IR, 实现对糖、脂代谢的调节作用。

【参考文献】

[1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1100.

[2] 王娇, 张如意, 罗金花, 等. 中老年糖尿病高危人群血脂异常现状调查 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(7):

606-609.

[3] 黎国德, 许庆波, 梁岩, 等. 糖尿病高危人群血脂异常患病率及相关危险因素分析 [J]. 广东医学, 2014, 35(6):922-924.

[4] 陈弼沧, 吴秋英, 王小龙, 等. 参芪降糖颗粒 (胶囊) 治疗糖耐量减低临床疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(6):569-573.

[5] Anon. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [M]. Geneva: WHO, 1999:1-65.

[6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5):390-419.

[7] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4):148-151.

[8] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji M A, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [J]. Lancet, 2010, 376(9739):419-430.

[9] 潘国洲. 阿托伐他汀抗动脉粥样硬化研究新进展 [J]. 内科, 2010, 5(4):400-402.

[10] 陈超. 参芪降糖颗粒对糖耐量减低患者血糖及血脂水平的干预作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(13):1681-1683.

[11] 洪英清, 王焕杰. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病伴代谢综合征血清 C-反应蛋白的影响 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(21):5098-5099.

[12] 周祥兰, 孙延珩. 参芪降糖颗粒对糖耐量减低者干预治疗及胰岛 B 细胞功能评价 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(4):369-370.

[13] 毛春谱, 李小毅, 李伟, 等. 参芪降糖颗粒对早期糖尿病肾病患者血清 TGF- β_1 , VEGF 的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13):1475-1476.

[14] 张洪润, 田凤胜, 王芳玲, 等. 三黄片对糖尿病患者血清超敏 C-反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(2):5-7.

[15] 胡静芳, 金杰. 2 型糖尿病患者脂联素/瘦素比例与代谢指标关系的研究 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2014, 35(6):49-53.

【责任编辑 何希荣】