

· 临床 ·

糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 2 型糖尿病的临床疗效及对患者血脂和 ET-1 的影响

李怀山, 张颖丽, 赵宁宁, 郭敏
(滨州市人民医院, 山东 滨州 256600)

[摘要] **目的:**探讨糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的临床观察及对患者血脂和内皮素-1(ET-1)的影响。**方法:**将滨州市人民医院收治的 124 例 T2DM 患者采用随机数字表法分为对照组和观察组各 62 例。在常规治疗基础上,对照组给予胰岛素强化治疗,观察组在对照组治疗的基础上联合应用糖脉康颗粒治疗。比较两组患者临床疗效、血糖相关指标、血脂和血清 ET-1 水平及低血糖事件的发生率。**结果:**治疗后,观察组显效率为 83.9%,显著高于对照组的 67.7% ($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) (7.2 ± 0.4) VS (7.9 ± 0.5) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2 hPG) (8.5 ± 0.5) VS (9.4 ± 0.6) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) ($7.0\% \pm 0.4\%$) VS ($7.6\% \pm 0.5\%$) 水平显著降低,血脂总胆固醇(total cholesterol, TC) (4.36 ± 0.82) VS (5.21 ± 0.94) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 甘油三酯(triglyceride, TG) (1.93 ± 0.68) VS (2.20 ± 0.53) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) (3.10 ± 0.54) VS (3.90 ± 0.64) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平显著降低,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) (1.59 ± 0.35) VS (1.29 ± 0.32) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平显著升高,ET-1 (70.2 ± 7.4) VS (75.6 ± 8.3) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平显著降低,比较都有统计学差异($P < 0.05$)。治疗过程中,低血糖发生率为 8.1%,与对照组 4.8% 的发生率比较差异不显著。**结论:**糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 T2DM 的临床效果可靠,能够显著提高疗效,改善血糖、血脂指标,降低 ET-1 水平,且不会增加低血糖等不良反应发生率,临床上值得推广使用。

[关键词] 糖脉康颗粒; 胰岛素强化治疗; 2 型糖尿病; 内皮素-1; 低血糖

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0152-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020152

Curative Observation of Tangmaikang Particles in Combination with Intensive Insulin Therapy in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Effects on Blood Lipids and ET-1

LI Huai-shan, ZHANG Ying-li, ZHAO Ning-ning, GUO Min
(People's Hospital of Binzhou, Binzhou 256600, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effect of Tangmaikang particles in combination with intensive insulin therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effects on blood lipids and endothelin-1 (ET-1). **Method:** The 124 cases of T2DM meeting the inclusion criteria in people's hospital of Binzhou were randomly divided into control group and observation group equally. Besides conventional treatments, the control group was also treated with intensive insulin therapy, while the observation group was also treated with Tangmaikang particles combined with intensive insulin therapy. Then, the curative efficacy, glucose-related indicators, level of blood lipids, ET-1 and incidence of hypoglycemia were compared between two groups. **Result:** After treatment, the effective rate in the observation group was 83.9%, significantly higher than 67.7% in the control group ($P < 0.05$). In comparison with the control group after the treatment, glucose-related indicators in

[收稿日期] 20150526(001)

[基金项目] 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(81322011)

[第一作者] 李怀山, 主管药师, 从事临床药学研究, Tel:13406188588, E-mail:changkai773@163.com

observation group were as follows: fasting plasma glucose (FPG) (7.2 ± 0.4) VS (7.9 ± 0.5) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 h plasma glucose (2 hPG) (8.5 ± 0.5) VS (9.4 ± 0.6) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) ($7.0\% \pm 0.4\%$) VS ($7.6\% \pm 0.5\%$). The levels were respectively significantly lower in the observation group (all $P < 0.05$). As to blood lipids, level of total cholesterol (TC) (4.36 ± 0.82) VS (5.21 ± 0.94) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, triglyceride (TG) (1.93 ± 0.68) VS (2.20 ± 0.53) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (3.10 ± 0.54) VS (3.90 ± 0.64) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively statistically lower in the observation group. And level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (1.59 ± 0.35) VS (1.29 ± 0.32) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ was statistically higher in the observation group than that in the control group after the treatment (all $P < 0.05$). And level of ET-1 (70.2 ± 7.4) VS (75.6 ± 8.3) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ in the observation group was found statistically lower than that in the control group after the treatment ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of hypoglycemia was 8.1% in the observation group and 4.8% in the control group, with no significant difference. **Conclusion:** Tangmaikang particles combined with intensive insulin therapy is effective for T2DM, which can significantly increase curative efficacy, improve blood glucose and blood lipids indicators and lower the level of ET-1, in addition, it would not increase the incidence of hypoglycemia, thus it is worthy for promotion in clinical use.

[**Key words**] Tangmaikang particles; intensive insulin therapy; type 2 diabetes mellitus; endothelin-1; hypoglycemia

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种终身性的,以血糖升高为主要表现的内分泌代谢疾病,如果患者血糖不能得到有效控制,病情持续发展后将出现心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等严重并发症,严重影响患者的健康及生活质量,甚至危及生命安全^[1]。林秀红等^[2]研究发现,在血糖控制不良的 T2DM 患者中,血脂异常的发生率较高,而血脂异常会增加其他糖尿病慢性并发症的发病风险。同时,李桂平等^[3]的研究表明, T2DM 患者的血管内皮功能均受到不同程度损伤,其内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 水平明显高于健康人群。因此,在控制血糖的同时,调节血脂和改善血管内皮功能也是 T2DM 治疗的重要环节。胰岛素强化治疗能够改善胰岛 β 细胞功能,在 T2DM 的血糖控制中具有重要作用,其中三餐前注射短效胰岛素类似物加睡前注射长效胰岛素类似物的强化治疗方案更符合人体的生理状况,因此在临床治疗中较为常用^[4]。中医认为糖尿病属于“消渴”范畴,病因较杂,活血化瘀是该疾病的重要中医辨证治疗方法之一。糖脉康颗粒是一种复方中药制剂,主要含有黄芪、红花、当归、川芎等中药成分,其中当归和川芎具有活血作用,红花可化瘀通络,现在药理学研究表明,其在控制血糖,改善血管内皮功能中具有一定作用^[5]。目前,临床上关于糖脉康颗粒与胰岛素协同治疗 T2DM 的报道较少,本研究旨在探讨糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 T2DM 患者的临床效果及对患者血脂和 ET-1 的影响,以期为该疾病的临床用药

提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月—2014 年 10 月滨州市人民医院收治的 T2DM 患者共 124 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组 ($n = 62$) 和观察组 ($n = 62$)。对照组男 32 例,女 30 例,年龄 45 ~ 72 岁,平均年龄 (53.8 ± 9.5) 岁。观察组男 34 例,女性 28 例,年龄 47 ~ 75 岁,平均 (53.2 ± 9.4) 岁。两组患者在性别、年龄等一般资料方面比较无显著差异,具有可比性。研究经本院伦理委员会批准,所有患者及家属均知情同意,自愿参与研究。

1.2 纳入标准 所有患者均符合 1999 年 WHO 推荐的 T2DM 标准^[6] 和中国血脂异常防治建议中的高脂血症诊断标准^[7],同时符合中医糖尿病合并脂代谢紊乱的相关诊断标准^[8]。

1.3 排除标准 排除糖尿病急性并发症、感染性疾病、应激状态、严重心肺、肝肾功能不全患者。

1.4 治疗 两组患者均给糖尿病饮食、运动、健康教育、辛伐他汀调脂等常规治疗。对照组在此基础上给予胰岛素强化治疗,具体方案:三餐前 15 min 皮下注射短效胰岛素类似物门冬胰岛素注射液 (丹麦诺华诺德公司,国药准字 J20100123),睡前皮下注射长效胰岛素类似物甘精胰岛素 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,国药准字 J20120031),初始剂量为 $0.4 \sim 0.6 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$,短效与长效胰岛素类似物各占一半,其中短效胰岛素类似物按 1:1:1 平均分配至三餐前,并根据血糖调节用量,治疗 4 周为 1 个疗

程。观察组在对照组治疗的基础上联合应用糖脉康颗粒(四川升和药业股份有限公司生产,国药准字 Z10970026)5 g/次,3 次/d,治疗 4 周为 1 个疗程。

1.5 疗效评价及观察指标 疗效标准^[6],显效:治疗后患者临床症状体征较治疗前显著改善,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)下降至正常或者下降 $\geq 30\%$;有效:治疗后症状体征基本好转, FPG 下降 $\geq 20\%$;无效:治疗后患者临床症状体征无明显改善, FPG 下降 $< 20\%$ 。显效和有效均记为治疗有效。采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)测定并比较两组患者 FPG,餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2 hPG),糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)等血糖指标,总胆固醇(total cholesterol, TC),甘油三酯(triglyceride, TG),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等血脂指标,血清 ET-1 水平采用放射免疫法检测,试剂盒购于南京建成生物工程有限公司。治疗过程中,观察并记录低血糖不良事件的发生率,当血糖低于 $3.9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时即为低血糖。

1.6 统计分析 采用统计学软件 SPSS 20.0 对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验比较分析,计数资料采用 χ^2 检验比较分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后,观察组显效率 83.9%,明显高于对照组的 67.7% ($P < 0.05$),而总有效率组间比较无统计学差异。见表 1

表 1 两组患者临床疗效比较 例(%)

Table 1 Comparison of curative efficacy between two groups case(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照	42(67.7)	12(19.4)	8(12.9)	54(87.1)
观察	52(83.9) ¹⁾	6(9.7)	4(6.4)	58(93.5)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者血糖指标比较 两组患者治疗前血

糖指标 FPG, 2 hPG, HbA1c 比较无统计学差异。治疗后,两组上述指标均有不同程度降低($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 FPG, 2 hPG, HbA1c 水平显著降低,比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血糖指标比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 2 Comparison of indicators of blood glucose between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	FPG /mmol·L ⁻¹	2 hPG /mmol·L ⁻¹	HbA1c /%
对照	治疗前	11.4 ± 2.3	15.2 ± 0.7	10.7 ± 1.2
	治疗后	7.9 ± 0.5 ¹⁾	9.4 ± 0.6 ¹⁾	7.6 ± 0.5 ¹⁾
观察	治疗前	11.8 ± 2.5	15.6 ± 0.8	10.4 ± 0.9
	治疗后	7.2 ± 0.4 ^{1,2)}	8.5 ± 0.5 ^{1,2)}	7.0 ± 0.4 ^{1,2)}

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

2.3 两组患者血脂水平比较 治疗前,两组血脂水平各指标比较无统计学差异。治疗后,两组上述指标均有不同程度改善($P < 0.05$),与对照组相比,观察组治疗后 TC, TG, LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平显著升高,比较都有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 ET-1 水平比较 治疗前,两组患者 ET-1 水平比较无统计学差异。治疗后,两组 ET-1 水平均有不同程度下降($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 ET-1 水平显著下降,比较有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组低血糖事件发生率比较 治疗过程中,对照组 3 例(4.8%)发生低血糖,观察组有 5 例(8.1%)发生低血糖,两组低血糖事件发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

血糖控制是 T2DM 治疗的关键,良好的血糖控制对延缓糖尿病并发症的发生具有重要意义。目前,胰岛素强化治疗是严格控制血糖的常用方法,通过强化治疗可以消除糖毒性带来的损害,保护胰岛 β 细胞功能,改善疾病预后^[9]。三餐前短效胰岛素类似物加睡前长效胰岛素类似物是常用的胰岛素强化治疗方案,更符合生理,在 T2DM 的治疗中的确切

表 3 两组患者治疗前后血脂及 ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 3 Comparison of blood lipids and ET-1 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	ET-1/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	5.72 ± 1.01	2.51 ± 1.03	4.25 ± 1.06	0.70 ± 0.36	81.4 ± 8.2
	治疗后	5.21 ± 0.94 ¹⁾	2.20 ± 0.53 ¹⁾	3.90 ± 0.64 ¹⁾	1.29 ± 0.32 ¹⁾	75.6 ± 8.3 ¹⁾
观察	治疗前	5.74 ± 1.2	2.56 ± 1.14	4.22 ± 1.09	0.73 ± 0.27	82.0 ± 9.1
	治疗后	4.36 ± 0.82 ^{1,2)}	1.93 ± 0.68 ^{1,2)}	3.10 ± 0.54 ^{1,2)}	1.59 ± 0.35 ^{1,2)}	70.2 ± 7.4 ^{1,2)}

疗效已经得到了相关研究的证实^[10]。中医认为,糖尿病属于“消渴”,“脾瘕”等范畴,多因禀赋异常、过食肥甘、多坐少动等因素造成,病因复杂,其中活血化瘀是该疾病的一种重要中医辨证治疗方法^[11]。糖脉康颗粒是一种重要的降糖中药制剂,其中黄芪、人参能够益气扶正,地黄、当归、川芎可活血养血,延胡索具有理气化瘀止痛的功效,桃仁、红花可以化瘀通络止痛,诸药合用时能够有效干预糖耐量减低,改善胰岛素敏感性,且不增加低血糖发生率^[12]。本研究中,与单纯应用胰岛素强化治疗组相比,联合糖脉康颗粒组治疗后显效率明显增高,血糖相关指标 FPG, 2 hPG, HbA1c 显著降低,且不增加低血糖发生率,结果表明该联合治疗方案能够通过不同的作用机制发挥控制血糖作用,且具有较好的安全性。

研究显示^[13],血脂异常是 T2DM 患者常见的合并代谢紊乱,是构成 T2DM 慢性并发症的独立危险因素,在糖尿病及其并发症的发生过程中起着重要作用。另外,血管内皮功能紊乱是 T2DM 微血管病变的一个重要发病机制。其中 ET-1 是一种强效的缩血管活性物质,其水平在 T2DM 患者中显著升高,不但能够促进血管内皮功能障碍发生发展,而且能够降低胰岛素敏感性,加重胰岛素抵抗,不利于 T2DM 的治疗及预后^[14]。因此,纠正血脂紊乱、改善血管内皮功能同样是 T2DM 治疗的重要方面。现代药理学已经证实^[15],糖脉康颗粒具有纠正血脂紊乱、改善胰岛素敏感性、缓解胰岛素抵抗及改善血管内皮功能的多种作用。而目前关于糖脉康联合胰岛素强化治疗对 T2DM 患者的血脂及 ET-1 影响的研究较少。本研究中,与胰岛素强化治疗组相比,联合糖脉康组的血脂指标 TC, TG, LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平显著升高,而 ET-1 水平显著降低,结果表明联合糖脉康颗粒治疗在调节患者血脂、改善血管内皮功能方面具有更显著的优势。分析原因,其调节血脂的效应主要与改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性有关,从而减轻胰岛素介导的抑制脂肪水解能力的受损程度,达到改善血脂紊乱目的^[16]。而其改善血管内皮功能的作用主要与改善微循环、抑制血小板聚集、拮抗凝血机制紊乱等相关,从而能够有效减少对血管内皮的损伤^[17]。

综上所述,糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 T2DM 疗效可靠,能够显著改善血糖、血脂指标,降低 ET-1 水平,且不增加低血糖不良事件发生率,临床上值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 李丹,彭成,谢晓芳,等. 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 239-242.
- [2] 林秀红,陈超刚,林刁珠,等. 新诊断 2 型糖尿病患者膳食血糖负荷与血糖、血脂的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(7): 562-564.
- [3] 李桂平,彭娜,李绪娴,等. 阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能及颈动脉粥样硬化的影响[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(4): 631-633.
- [4] 李焱,梁骏,梁颖,等. 三种胰岛素强化治疗方案的短期疗效和安全性比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 620-622.
- [5] 陶乐维,陆灏,陶枫,等. 糖脉康与强化生活方式对糖调节受损患者短期干预的临床对比研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3897-3899.
- [6] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation [J]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [7] 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 169-175.
- [8] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病合并脂代谢紊乱中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7): 626-631.
- [9] 施慧玲,李焱,刘珊英,等. 四种胰岛素强化治疗方案对新诊断 2 型糖尿病患者血糖控制及血管内皮功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(6): 496-498.
- [10] 宗晓春,董陆玲,高春斌,等. 3 种胰岛素强化降糖方案治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(12): 1372-1374.
- [11] 栗明,丁常宏,方芳,等. 糖尿病中医治疗进展[J]. 中医药信息, 2012, 29(6): 112-115.
- [12] 郭莲,刘维娟. 糖脉康颗粒治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(26): 2996-2998.
- [13] 华鑫,洪忠新. 两种处方饮食对 2 型糖尿病患者血脂及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2): 133-135.
- [14] 李骏,黄军章. 丹参多酚酸盐对 2 型糖尿病患者内皮功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 728-730.
- [15] 张宏武,阿地力江·阿不力米提,全毅,等. 糖脉康联合门冬胰岛素 30 对 2 型糖尿病患者血糖漂移及低血糖发生率的影响[J]. 中国全科医学, 2011, 14(6): 673-674.
- [16] Annuzzi C, Bozzetto L, Patti L, et al. Type 2 diabetes mellitus is characterized by reduced postprandial adiponectin response: a possible link with diabetic postprandial dyslipidemia [J]. Metabolism, 2010, 59(4): 567-574.
- [17] 于红岩. 糖脉康治疗糖尿病周围神经病变 160 例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2008, 25(3): 119-120.

[责任编辑 邹晓翠]