

消渴平合剂改善初发 2 型糖尿病患者胰岛β细胞功能的临床观察

辛传伟^a, 黄萍^a, 陈雄威^b, 王结胜^b, 李唯佳^b, 田云龙^b(浙江省立同德医院, a.药剂科; b.内分泌科, 杭州 310012)

摘要: 目的 观察消渴平合剂改善初发 2 型糖尿病患者胰岛β细胞功能的疗效。方法 将 90 例初发 2 型糖尿病患者随机分为 3 组, 分别给予口服降糖药物(格列吡嗪或格列齐特缓释片, A 组 30 例, 后脱落 1 例)、胰岛素(B 组 30 例, 后脱落 2 例)及胰岛素加消渴平合剂(C 组 30 例, 后脱落 2 例)治疗 12 周, 观察治疗前后临床症状、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(P2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹及餐后 0.5, 1, 2, 3 h C 肽、胰岛素抵抗指数及胰岛β细胞功能指数。结果 3 组患者治疗后, 临床症状和 FBG、P2hPG、HbA_{1c}、空腹 C 肽、HOMA-IS 均较治疗前有统计学差异($P<0.05$), 其中 C 组治疗后较 A、B 组有统计学差异($P<0.05$)。A 组患者 C 肽分泌峰值仍然较低而且后延, 而 B、C 组患者餐后 1 h C 肽有明显升高, 表明两组患者胰岛β细胞功能均有不同程度改善和恢复, 但 C 组患者的效果最好。结论 对初发 2 型糖尿病患者, 消渴平合剂具有一定程度的降低血糖和保护胰岛β细胞功能的作用, 与胰岛素联用具有协同和增效作用。

关键词: 消渴平合剂; 初发 2 型糖尿病; 胰岛β细胞

中图分类号: R977.15; R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)01-0081-04

Observation on Improvement of Islet β-Cell Function in Recent-onset Type 2 Diabetes by Xiaokeping Mixture

XIN Chuanwei^a, HUANG Ping^a, CHEN Xiongwei^b, WANG Jiesheng^b, LI Weijia^b, TIAN Yunlong^b(Tong De Hospital of Zhejiang Province, a. Department of Pharmacy, b. Department of Endocrinology, Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of Xiaokeping mixture on improvement of islet β-cell function in recent-onset type 2 diabetes. **METHODS** Ninety recent-onset type 2 diabetic patients were randomly divided into 3 groups(Group A, B, C), Group A was given glipizide or gliclazide sustained-release tablets(30 patients, 1 patient dropped out), Group B was given insulin(30 patients, 2 patients dropped out), Group C was given insulin combinate Xiaokeping mixture(30 patients, 2 patients dropped out). The changes in clinical syndromes FBG, P2hPG, HbA_{1c}, C peptide and HOMA-IR, HOMA-IS were observed before and after treatment. **RESULTS** After treatment, clinical symptom, FBG, P2hPG, HbA_{1c}, fasting C peptide and HOMA-IS were improved parentally comparing with pre-treatment($P<0.05$), Group C has significant difference comparing with Group A and B($P<0.05$). The secretive peak value of C peptide in Group A was still low and delayed, while in Group B and C, C-peptide at 1 hour was significantly increased and indicated a certain degree of improvement and recovery of islet β-cell function. The improving effect in Group C was better. **CONCIUSION** To recent-onset type 2 diabetes, Xiaokeping mixture can decrease glucose and protect islet β-cell function, and shows synergistic and enhancing action when combined use

基金项目: 浙江省中医药管理局基金项目(2009YA010)

作者简介: 辛传伟, 男, 副主任药师

Tel: (0571)89972235

E-mail: xcw373@163.com

with insulin.

KEY WORDS: Xiaokeping mixture; recent-onset type 2 diabetes; islet β -cell

糖尿病属于中医学“消渴病”范畴，中医药治疗糖尿病有着独特的理论与方法，中药多成分、多靶点、多种作用机制，在预防和控制糖尿病病情、提高病人生活质量方面具有极大的优势。消渴平合剂为我院省级名中医史奎均根据多年行医经验，由黄芪、山药、生地黄、麦冬、天花粉、丹参、菊花、枸杞子组方而成，具有益气养阴、活血化瘀的功效。消渴平制剂降血糖作用的临床研究有多篇文献报道^[1-2]，但现有的文献未见消渴平制剂改善糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的研究。为进一步研究消渴平制剂治疗糖尿病机制，本课题选用本院自制制剂消渴平合剂，选择初发 2 型糖尿病患者为研究对象，分别予口服降糖药、胰岛素、胰岛素加消渴平合剂联合治疗，探讨消渴平合剂治疗前后胰岛 β 细胞功能的改善情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

诊断及分型根据 1999 年 WHO 标准，且符合以下条件：年龄 <65 岁；病史 3 个月以内且未行药物治疗者；空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(P2hPG)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})均升高(FBG ≥ 7.0 mmol·L⁻¹，PG2 h ≥ 11.0 mmol·L⁻¹，HbA_{1c} $\geq 6.2\%$)；排除孕妇、酮症酸中毒、严重心肝肾疾患及存在影响糖代谢疾病的患者。

1.2 一般资料

选自我院内分泌科 2009 年 5 月—2010 年 5 月住院的初发 2 型糖尿病患者 90 例，按就诊先后顺序随机分为 A、B、C 3 组。A 组为口服降糖药组(共 30 例，后脱落 1 例)，B 组为应用胰岛素治疗组(共 30 例，后脱落 2 例)，C 组为胰岛素加消渴平合剂进行中西药联合治疗组(共 30 例，后脱落 2 例)。其中 A 组男 16 例，女 14 例，平均年龄(47.61 $\pm$ 5.52)岁，体重指数(BMI，19.21 $\pm$ 4.42)kg·m⁻²，HbA_{1c}(7.91 $\pm$ 2.13)%；B 组男 17 例，女 13 例，平均年龄(45.92 $\pm$ 5.73)岁，BMI(20.13 $\pm$ 4.72)kg·m⁻²，HbA_{1c}(8.22 $\pm$ 1.91)%；C 组男 15 例，女 15 例，平均年龄(46.52 $\pm$ 5.62)岁，BMI(19.82 $\pm$ 4.24)kg·m⁻²，HbA_{1c}(8.43 $\pm$ 2.05)%。脱落病例均为失去联系，3 组资料比较无统计学差异($P>0.05$)，具有可比性。

1.3 治疗方法

3 组患者在接受观察期间均进行饮食控制及适当的运动疗法。A 组给予口服降糖药(格列吡嗪或格列齐特缓释片)治疗，根据血糖情况调整用量。B 组和 C 组第 1~2 周以胰岛素强化治疗，即早、中、晚餐前 20~30 min 给予诺和灵 R(短效人胰岛素)皮下注射，睡前予诺和灵 N(中效人胰岛素)皮下注射，每天胰岛素总量从 0.4~0.5 U 开始，逐渐加量，每 3 d 根据血糖水平进行调整。1~2 周后则改为诺和灵 30R(预混人胰岛素)于早、晚餐前 20~30 min 皮下注射。C 组除接受胰岛素治疗外，还同时加用消渴平合剂(本院制剂室生产，批准文号：浙药制 Z20050035，批号：100130，500 mL·瓶⁻¹)，每日 2 次，每次 50 mL，餐前口服。3 组病例观察时间均为 12 周。

1.4 观察项目

观察治疗前及 12 周后患者清晨的 FPG、P2hPG、HbA_{1c}，由全自动生化检测仪测定；疗程中一般病情监测采用德国 ROCHE 罗康全优越型血糖仪测定末梢血糖，胰岛 β 细胞功能检查采用葡萄糖耐量试验，测定空腹及餐后 0.5，1，2，3 h C 肽。以稳态模型(HOMA)^[3]计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-IS)，HOMA-IR=FPG $\times$ 空腹胰岛素(FINS)/22.5，HOMA-IS=FINS $\times$ 20/(FPG-3.5)。

1.5 中医疗效评定标准

参照 2002 年国家药品监督管理局组织制定的《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》。显效：中医临床症状、体征明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效：减分率 30%~70%。无效：减分率 $<30\%$ 。减分率=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理，组内比较用配对 t 检验，组间比较用方差检验，计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 对中医症状总积分的影响

治疗前，3 组中医症状总积分无明显差异($P>0.05$)，治疗后，3 组中医症状总积分显著下降($P<0.01$)，其中 A 组显效、有效和无效例数分别为 1，23，5 例，总有效率为 82.75%；B 组显效、有

效和无效例数分别为 2, 22, 4 例, 总有效率为 85.71%; C 组显效、有效和无效例数分别为 5, 22, 1 例, 总有效率为 96.42%。C 组的症状总积分较 A、B 组显著下降($P<0.05$), 结果见表 1。

表 1 3 组治疗前后中医症状总积分的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Changes of Chinese symptoms total score before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	中医症状总积分
A 组	治疗前	30	27.93±5.25
	治疗后	29	15.73±5.18 ¹⁾
B 组	治疗前	30	28.22±5.02
	治疗后	28	13.92±4.75 ¹⁾
C 组	治疗前	30	28.43±5.90
	治疗后	28	10.73±4.22 ¹⁾²⁾³⁾

注: 与本组治疗前相比, ¹⁾ $P<0.01$; 与治疗前 A 组相比, ²⁾ $P<0.05$, 与治疗前 B 组相比, ³⁾ $P<0.05$

Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.01$; after treatment, compared to group A, ²⁾ $P<0.05$, compared to group B, ³⁾ $P<0.05$

2.2 对血糖及 HbA_{1c} 的影响

经治疗后 3 组患者 FPG、P2hPG、HbA_{1c} 水平都明显下降($P<0.01$), 以 B 组与 C 组比较显著, 其中以 C 组的 FBG 及 HbA_{1c} 下降最为明显, C 组与 B 组相比, FBG 及 HbA_{1c} 下降有显著性差别($P<0.05$), 结果见表 2。

表 3 3 组治疗前后 C 肽的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Changes of C-peptide before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	C 肽/nmol·L ⁻¹				
			空腹	0.5 h	1 h	2 h	3 h
A 组	治疗前	30	0.86±0.43	1.02±0.51	1.35±0.66	2.36±0.84	2.15±0.72
	治疗后	29	0.96±0.47 ¹⁾	1.06±0.52	1.32±0.65	2.27±0.81	1.84±0.92
B 组	治疗前	30	0.87±0.45	1.04±0.52	1.32±0.65	2.44±0.85	2.18±0.64
	治疗后	28	1.05±0.51 ¹⁾	1.22±0.74	1.65±0.72 ²⁾	2.46±0.86	2.13±0.68
C 组	治疗前	30	0.85±0.42	1.03±0.52	1.38±0.67	2.50±0.88	2.11±0.65
	治疗后	28	1.18±0.58 ¹⁾³⁾⁴⁾	1.28±0.78	1.86±0.78 ³⁾⁴⁾	2.52±0.89	2.09±0.63

注: 与本组治疗前相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与治疗前 B 组相比, ³⁾ $P<0.05$; 与治疗前 A 组相比, ⁴⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; after treatment, compared to group B, ³⁾ $P<0.05$; compared to group A, ⁴⁾ $P<0.01$

2.4 对 HOMA-IR 及 HOMA-IS 的影响

经治疗后 3 组患者 HOMA-IR A 组改变不明显, B、C 组明显下降($P<0.05$)。HOMA-IS 均明显升高, 尤以 B、C 组升高较明显($P<0.01$), 与 B 组相比, C 组 HOMA-IS 升高有显著差异($P<0.05$),

表 2 3 组治疗前后 FPG、P2hPG、HbA_{1c} 的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Changes of FPG、P2hPG、HbA_{1c} before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	FPG/mmole·L ⁻¹	P2hPG/mmole·L ⁻¹	HbA _{1c} %
A 组	治疗前	30	10.21±2.11	16.32±2.56	7.91±2.13
	治疗后	29	7.37±1.05 ¹⁾	9.56±1.68	7.13±0.85 ¹⁾
B 组	治疗前	30	9.68±2.07	15.98±2.33	8.22±1.91
	治疗后	28	7.09±0.95 ¹⁾	9.15±1.72	6.75±0.82 ¹⁾
C 组	治疗前	30	9.94±2.14	16.24±2.1	8.43±2.05
	治疗后	28	6.32±0.72 ²⁾³⁾	8.92±1.66	6.12±0.68 ¹⁾²⁾³⁾

注: 与本组治疗前相比, ¹⁾ $P<0.01$; 与治疗前 B 组相比, ²⁾ $P<0.05$; 与治疗前 A 组相比, ³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.01$; after treatment, compared to group B, ²⁾ $P<0.05$; compared to group A, ³⁾ $P<0.01$

2.3 对 C 肽的影响

3 组患者治疗前 C 肽的分泌峰均延迟出现, 说明存在β细胞功能损伤。经过治疗后口服降糖药的 A 组患者 C 肽分泌峰仍延迟出现, 而且峰值略有下降, 表明β细胞功能进一步受损。而 B 组与 C 组治疗后 1 h 的 C 肽分泌比治疗前有明显改善($P<0.01$), 说明患者β细胞功能有所恢复。其中 C 组患者在空腹 C 肽及餐后 1 h C 肽改善较 B 组明显($P<0.05$), 表明消渴平合剂联合胰岛素治疗效果优于单用胰岛素治疗, 见表 3。

表明消渴平联合胰岛素治疗效果要优于单用胰岛素治疗, 见表 4。

2.5 治疗前后不良反应评价

3 组治疗期间, A 组有 2 例发生低血糖症状, B 组有 3 例发生低血糖, C 有 3 例发生低血糖, 均

表 4 3 组治疗前后 HOMA-IR 及 HOMA-IS 的变化($\bar{x} \pm s$)
Tab 4 Changes of HOMA-IR and HOMA-IS before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	HOMA-IR	HOMA-IS
A 组	治疗前	30	7.22 $\pm$ 2.11	15.22 $\pm$ 3.81
	治疗后	29	6.52 $\pm$ 1.82	55.43 $\pm$ 32.02
B 组	治疗前	30	6.95 $\pm$ 2.02	16.47 $\pm$ 4.25
	治疗后	28	4.13 $\pm$ 1.61 ¹⁾	70.68 $\pm$ 46.38 ²⁾
C 组	治疗前	30	7.13 $\pm$ 2.05	15.98 $\pm$ 3.91
	治疗后	28	3.36 $\pm$ 1.32 ¹⁾³⁾⁴⁾	81.92 $\pm$ 60.25 ²⁾³⁾⁴⁾

注: 与本组治疗前相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与治疗前 B 组相比, ³⁾ $P<0.05$, 与治疗前 A 组相比, ⁴⁾ $P<0.01$
 Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; after treatment, compared to group B, ³⁾ $P<0.05$, compared to group A, ⁴⁾ $P<0.01$

在进食后缓解, 3 组比较无统计学差异($P>0.05$)。3 组均未观察到其他药物不良反应。

3 讨论

2 型糖尿病是一种缓慢进展性疾病, 胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗是发病的 2 个主要因素。UKPDS 等研究提出新诊断未治疗的 T2DM 患者平均 β 细胞功能已丧失 50%左右, 这给使用外源性胰岛素控制血糖提供了依据。研究证实^[4-5]在 T2DM 早期, β 细胞处于“葡萄糖敏感性”阶段, β 细胞功能损害是可逆的, 早期胰岛素治疗使代谢控制可明显减轻高糖毒性及脂毒性, 改善胰岛素抵抗, 保护和恢复 β 细胞功能。

本研究经过治疗 12 周后发现, 3 组患者餐后 C 肽分泌的平均峰值不是在正常的 1 h 而是在餐后 2 h 出现, 反映 3 组患者胰岛 β 细胞均存在分泌迟缓的现象, 胰岛细胞已经存在功能障碍。其中 A 组糖尿病患者治疗后 C 肽分泌峰仍然后移, 而且峰值有所降低, 说明磺脲类降糖药对初发 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能不能阻止其进一步的损害。B、C 组患者经过治疗后餐后 1 h C 肽有明显恢复, 而且 HbA_{1c}、FBG 及胰岛素分泌指数等指标改善也显著高于 A 组, 表明两组患者胰岛 β 细胞功能均有一定程度的恢复, 说明初发 2 型糖尿病患者早期应用胰岛素治疗十分重要, 同时进行消渴平联合胰岛素治疗的 C 组效果则更为明显。

研究证实^[6], 胰岛 β 细胞功能发生异常是多层次、多环节、多属性的复杂机制, 单用中药、西药治疗均有其局限性, 因此, 采用中西医结合治

疗成为近年来临床研究的热点。糖尿病属祖国医学“消渴”范畴, 其病机主要是禀赋不足、饮食不节、劳逸失度、外感六淫、内伤七情等因素, 耗伤肺、胃、肾之阴, 导致阴虚燥热所致。本研究采用的消渴平合剂由黄芪、山药、生地黄、麦冬、天花粉、丹参、菊花、枸杞子组方, 方中黄芪、山药具有益气活血和补益脾肾的作用, 实验^[7]证实这 2 味中药也具有一定程度的降血糖和增强胰岛素敏感性的作用, 还可减少血小板聚集, 改善血流变及微循环。生地黄、麦冬、天花粉养胃阴, 泻瘀火; 丹参、菊花活血化瘀通血脉; 枸杞子滋补肝肾、益精明目。因此上述诸药合用具有益气养阴、活血化瘀之功效, 可以降低血糖, 增加胰岛素敏感性, 从而改善胰岛 β 细胞功能。消渴平合剂临床应用时, 未见明显药物不良反应, 中西医结合治疗方案可作为临床初发 2 型糖尿病的有效、安全的治疗方法。

本研究因样本量少也只局限在一个医院的内分泌科, 而且观察时间短, 今后将继续随访观察这些患者, 扩大样本量, 作出更全面的胰岛 β 细胞功能改善评估。

REFERENCES

- [1] ZHANG X K, ZHU Y Q. Experimental study of xiaokeping capsule in rats with type 2 diabetes complicated with hypertension [J]. J Fujian Univ Tradit Chin Med(福建中医药大学学报), 2009, 19(1): 13-16.
- [2] YANG Z, XU C Q, PAN X J. Determination of glibenclamide in xiaokeping granules by HPLC [J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2002, 17(4): 290-291.
- [3] HAFFNER S M, KENNEDY E, GONZALEZ C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico city diabetes study [J]. Diabetes Care, 1996, 19(10): 1138-1141.
- [4] BI Y, SUN W P, WENG J P. The possible mechanism of short-term intensive insulin therapy to improve insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2007, 87(18): 1284-1286.
- [5] LI G W. Pay attention to rebuilding the first-phase insulin secretion in newly-diagnosed type 2 diabetes therapy [J]. Chin J Endocrinol Metab(中华内分泌代谢杂志), 2007, 23(2): 97-99.
- [6] GUO S S, QU L. Dominance of integrative medicine in treating diabetes mellitus[J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志), 2005, 25(6): 565-569.
- [7] WANG H, CHEN K L, CHANG B Z, et al. Experimental study in protective effect of huangji decoction on islet cells of rats with diabetes [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol(中国中医药科技), 2005, 12(3): 160-161.

收稿日期: 2010-07-05