

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.024

开郁清热方联合恩格列净治疗2型糖尿病临床评价*

李 军,陈弘东,谭 方,潘慧钗,徐筱青

(北京市和平里医院内分泌科,北京 100013)

摘要:目的 探讨开郁清热方联合恩格列净治疗2型糖尿病的疗效及对胰岛细胞功能的影响。方法 选取医院2019年6月至2021年6月收治的2型糖尿病患者186例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各93例。两组患者均予恩格列净片口服,观察组患者加用开郁清热方。两组均连续治疗12周。结果 观察组总有效率为91.40%,明显高于对照组的79.57%($P < 0.05$);观察组患者治疗后的中医证候积分及空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、高迁移率族蛋白 B_1 水平均明显低于对照组,B细胞功能指数及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、色素上皮衍生因子(PEDF)水平均明显高于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(12.90%比10.75%, $P > 0.05$)。结论 开郁清热方联合恩格列净治疗2型糖尿病,可改善患者的中医证候和胰岛细胞功能。

关键词:2型糖尿病;开郁清热方;恩格列净;临床疗效;胰岛细胞功能;中医证候

中图分类号:R969.4;R97

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)08-0096-03

Clinical Evaluation of Kaiyu Qingre Decoction Combined with Empagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Li Jun, CHEN Hongdong, TAN Fang, PAN Huichai, XU Xiaoping

(Department of Endocrinology, Beijing Hepingli Hospital, Beijing, China 100013)

Abstract: Objective To investigate the curative effect of Kaiyu Qingre Decoction combined with empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and the effect on islet cell function. **Methods** A total of 186 patients with type 2 diabetes mellitus admitted to the hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 93 cases in each group. The patients in the two groups were treated with taken Empagliflozin Pills orally, on this basis, patients in the observation group were treated with Kaiyu Qingre Decoction. Both groups were treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.40% which was significantly higher than 79.57% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores and the levels of fasting insulin, insulin resistance index, high mobility group protein B_1 (HMGB $_1$) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the function index of islet B cells, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), pigment epithelium derived factor (PEDF) were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (12.90% vs. 10.75%, $P > 0.05$). **Conclusion** Kaiyu Qingre Decoction combined with empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus can improve the TCM syndrome and islet cell function of patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; Kaiyu Qingre Decoction; empagliflozin; clinical efficacy; islet cell function; TCM syndrome

恩格列净为钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂,以非胰岛素依赖方式抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,从而发挥良好的降糖作用^[1]。有研究表明,恩格列净虽有较好的降糖效果,但长期服用会出现降糖效果下降、胰岛细胞功能减退及胰岛素抵抗等,影响其对2型糖尿病(T2DM)的疗效^[2]。开郁清热方可通过调节胰岛细胞凋亡保护胰岛功能,但机制有待探讨^[3]。本研究中探讨了开郁清热方联合恩格列净治疗T2DM的疗效,以及对患者胰岛细胞功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[4]诊断标准并确诊;中医辨证分型为肺热津伤型;年龄40~80岁;对本研究拟用药物无禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:1型糖尿病;肝肾功能衰竭;恶性肿瘤;观察指标数据不完整;中途自愿退出。

病例选择与分组:选取医院2019年6月至2021年6月收治的T2DM患者186例,按随机数字表法分为观

*基金项目:国家自然科学基金[81804083]。

第一作者:李军,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为内分泌常见病治疗,(电子邮箱)yayali2009@126.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=93$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=93$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	合并症(例)		
					高血压	高脂血症	冠心病
观察组	50/43	58.87 $\pm$ 10.28	8.91 $\pm$ 1.98	23.53 $\pm$ 2.67	11	13	10
对照组	47/46	59.76 $\pm$ 10.20	8.72 $\pm$ 1.86	23.12 $\pm$ 2.82	15	16	7
χ^2/t 值	0.194	0.593	0.674	0.993	1.237		
P 值	0.660	0.554	0.501	0.322	0.539		

察组和对照组,各93例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均于晨起空腹口服恩格列净片(Boehringer Ingelheim International GmbH,进口药品注册证号H20170351,规格为每片10 mg),每次1片,每日1次。观察组患者加用开郁清热方,组方为黄连、大黄各15 g,葛根、白芍、柴胡、天花粉各10 g,枳实、半夏、瓜蒌各9 g,甘草6 g,每日1剂,加水1 000 mL煎煮得药汤400 mL,早晚餐后各服1次。两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)中医证候积分。统计患者治疗前后口苦咽干、神疲乏力、烦躁易怒、舌红苔黄等中医证候的积分,按严重程度分为无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分)。2)胰岛细胞功能指标。取患者空腹静脉血,检测空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBG)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛细胞功能指数(HOMA-B)水平。 $HOMA-IR = FINS \times FBG / 22.5$, $HOMA-B = FINS \times 20 / (FBG - 3.5)$ 。3)血清学指标。采集患者空腹静脉血,3 000 r/min离心15 min,分离,得血清标本。以酶联免疫吸附(ELISA)法、采用全自动酶标仪检测患者的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、色素上皮衍生因子(PEDF)、高迁移率族蛋白B₁(HMGB₁)水平,试剂盒由武汉赛培生物公司提供,严格按说明书操作。

疗效判定^[5]:显效,头晕、乏力、消瘦等表观症状完全消退,餐前、餐后血糖水平均恢复正常,胰岛素抵抗

有显著改善;有效,表观症状显著改善,餐前及餐后血糖水平均显著降低,胰岛素抵抗有改善;无效,表观症状、血糖水平、胰岛素抵抗水平均无改善。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间低血糖、头晕恶心、皮疹、过敏等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=93$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=93$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	52(55.91)	33(35.48)	8(8.60)	85(91.40)
对照组	46(49.46)	28(30.11)	19(20.43)	74(79.57)
χ^2 值				5.242
P 值				0.022

表3 两组患者胰岛细胞功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=93$)

Tab. 3 Comparison of islet cell function indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=93$)

组别	FINS (pmol/mL)		HOMA-IR		HOMA-B	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41.23 $\pm$ 5.93	23.35 $\pm$ 3.92 [*]	10.22 $\pm$ 2.75	4.16 $\pm$ 1.09 [*]	66.23 $\pm$ 7.58	117.52 $\pm$ 13.92 [*]
对照组	41.87 $\pm$ 5.59	28.46 $\pm$ 4.23 [†]	10.09 $\pm$ 2.61	5.50 $\pm$ 1.12 [*]	67.40 $\pm$ 8.02	110.07 $\pm$ 11.19 [†]
t 值	0.757	8.545	0.331	8.269	1.022	4.023
P 值	0.450	0.000	0.741	0.000	0.308	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P<0.05$ (for Tab. 3-5).

3 讨论

T2DM是社区老年人群门诊就诊的主要疾病之一。目前,治疗的主要目标是控制血糖水平,药物降糖治疗仍是最主要措施^[6]。恩格列净降糖作用机制是通过作用于SGLT-2,尤其是肾小管细胞上SGLT-2,使得患者体内多余的葡萄糖经尿道排出体外,有助于进一步控制

表4 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=93$)

Tab. 4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups($\bar{X} \pm s$,point, $n=93$)

组别	口苦咽干		神疲乏力		烦躁易怒		舌红苔黄	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.48 $\pm$ 0.51	0.65 $\pm$ 0.18 [*]	2.42 $\pm$ 0.48	0.56 $\pm$ 0.11 [*]	2.36 $\pm$ 0.53	0.52 $\pm$ 0.16 [*]	2.47 $\pm$ 0.50	0.58 $\pm$ 0.17 [*]
对照组	2.52 $\pm$ 0.48	0.82 $\pm$ 0.23 [*]	2.45 $\pm$ 0.52	0.73 $\pm$ 0.16 [*]	2.41 $\pm$ 0.54	0.79 $\pm$ 0.24 [*]	2.53 $\pm$ 0.46	0.91 $\pm$ 0.24 [*]
t 值	0.551	5.613	0.409	8.443	0.637	9.027	0.852	10.821
P 值	0.582	0.000	0.683	0.000	0.525	0.000	0.396	0.000

表5 两组患者血清学指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 93$)

Tab. 5 Comparison of serological indexes between the two groups
($\bar{X} \pm s, n = 93$)

组别	PPAR γ (ng/mL)		PEDF(ng/mL)		HMGB $_1$ (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.23 $\pm$ 0.78	13.75 $\pm$ 3.01*	23.42 $\pm$ 3.71	54.36 $\pm$ 5.98*	46.54 $\pm$ 6.18	80.17 $\pm$ 8.29*
对照组	4.41 $\pm$ 0.69	11.06 $\pm$ 2.83*	24.09 $\pm$ 2.81	50.12 $\pm$ 5.12*	47.10 $\pm$ 6.02	87.12 $\pm$ 9.12*
t值	1.667	6.279	1.388	5.197	0.626	5.438
P值	0.097	0.000	0.167	0.000	0.532	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 93$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 93$]

组别	低血糖	头晕恶心	皮疹	过敏	合计
观察组	4(4.30)	3(3.23)	3(3.23)	2(2.15)	12(12.90)
对照组	3(3.23)	2(2.15)	3(3.23)	2(2.15)	10(10.75)
χ^2 值	0.483				
P值	0.487				

血糖^[7]。恩格列净长期服药会使降糖效果下降及患者胰岛细胞功能减退,甚至出现胰岛素抵抗等,影响T2DM的疗效。

糖尿病属中医“消渴”证范畴,因患者先天禀赋不足及后天多食、肥胖、少动及脾肾衰败,导致肝肾亏虚、脾胃失调、脾失健运、肝失疏泄、肾不温煦等功能失调,造成机体痰浊停滞、运化失调、湿瘀中阻、蕴久化热、耗伤阴液、壅塞气机等^[8]。故中医治疗应以滋阴补肾、扶正益气、活血祛瘀、清热祛火、化痰消浊、健脾渗湿等为主要原则^[9]。本研究中观察组患者的临床疗效相比对照组有显著提升,表明开郁清热方有良好的降糖作用。开郁清热方组方中,黄连清热燥湿、泻火消渴,大黄泻热祛火、凉血解毒、逐瘀通经,葛根解肌退热,生津止渴,共为君药;白芍养血调经、敛阴止汗,柴胡和解表里、疏肝解郁,天花粉清热泻火、生津止渴、主治热病烦渴,共为臣药;枳实破气消积、化痰散痞,主治积滞内停,痞满胀痛,半夏燥湿化痰,降逆止呕,瓜蒌清热涤痰,宽胸散结,共为佐药;甘草理气和中,调和诸药,为使药。全方共奏滋阴补肾、扶正益气、清热祛火、化痰渗湿、活血祛瘀、疏肝健脾、补肾益气功效^[10-11]。故观察组患者治疗后的中医证候显著改善。

多数T2DM患者伴胰岛细胞功能的减退,并可演变成胰岛素抵抗。本研究中观察组患者治疗后的FINS、HOMA-IR水平均显著低于对照组,HOMA-B水平均显著高于对照组,表明开郁清热方能改善患者的胰岛细胞功能。PPAR γ 为配体诱导的核受体,在机体多个细胞代谢过程中发挥重要作用。PPAR γ 与细胞的脂肪分

化、胰岛素抵抗、机体免疫功能有密切关联。其在T2DM患者体内呈低表达,对糖脂代谢、炎症反应的调节能力减弱,导致病情进一步进展。PEDF为具有多种生物学活性的糖蛋白类物质,可抑制高糖引起的炎症反应和过氧化氢诱导的氧化应激反应,但在T2DM患者体内呈低表达,因此不能有效地抑制高血糖引起的各种应激性炎症反应^[12]。HMGB $_1$ 是能参与机体组织细胞的DNA复制、转录、重组及修复过程的DNA伴侣性蛋白,其参与了患者的免疫炎症反应,其在体内能启动系列炎症相关的信号通路,加重机体的炎症反应。本研究中,观察组患者治疗后的PPAR γ 及PEDF水平均显著高于对照组,HMGB $_1$ 水平显著低于对照组,表明开郁清热方能改善患者的炎症反应状态。

综上所述,开郁清热方联合恩格列净治疗T2DM,能改善患者的中医证候和胰岛细胞功能。

参考文献

[1] 沈超,徐珽,苏娜. 恩格列净对2型糖尿病患者血脂影响的系统评价[J]. 中国药业,2019,28(10):38-43.

[2] 刘向阳,曹宏伟,赖敬波,等. 恩格列净联合二甲双胍治疗新诊断超重及肥胖2型糖尿病的临床观察[J]. 解放军医药杂志,2020,32(9):32-35.

[3] 宋军,甄仲,邓岚,等. 开郁清热方通过调节胰岛细胞凋亡保护胰岛功能的机制研究[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(11):1802-1807.

[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] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(3):190-199.

[6] ZENG W, CHEN N, XIE W. Research progress on the preparation methods for VO $_2$ nanoparticles and their application in smart windows[J]. Cryst Eng Comm, 2020, 22(5): 188-193.

[7] 黎风,何梅,刘福. 钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂治疗2型糖尿病1年有效性的网状Meta分析[J]. 中国药业,2021,30(16):114-121.

[8] 匡微,罗曼虹,宋林秀. 益气滋阴清热方联合限食疗法对2型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛功能的影响研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2020,41(6):41-43.

[9] 侯鹏,周琦,朱向东. 大柴胡汤治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 甘肃医药,2019,38(11):966-968.

[10] GHISLAIN J, POITOUT V. Targeting lipid GPCRs to treat type 2 diabetes mellitus - progress and challenges [J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(3): 162-175.

[11] 惠严夕,徐凯,胥玲,等. 开郁清热、化痰降浊法治疗肥胖2型糖尿病验案1则[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(23):169.

[12] 宋军,邓岚,仝小林. 开郁清热方通过调节INS/IGF-1信号通路保护胰岛功能的研究[J]. 湖北中医药大学学报,2020,22(1):19-22.

(收稿日期:2021-09-17;修回日期:2021-12-20)