

三联疗法治疗2型糖尿病的临床观察

姚骥如*, 谢丹红#(中山大学附属第五医院, 广东珠海 519000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4107-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.26

摘要 目的:评价三联疗法治疗2型糖尿病的临床疗效和安全性,为2型糖尿病的治疗开辟更有效的路径。方法:选择2型糖尿病患者76例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各38例。对照组患者采用常规疗法,即口服降糖药格列吡嗪控释片5 mg, qd+二甲双胍片5 mg, tid;观察组患者采用三联疗法,即在对照组治疗的基础上加上盐酸小檗碱0.5 g, tid。疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hFPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高/低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C/LDL-C)等生化指标,并评价用药安全性。结果:组内比较,两组患者治疗后FBG、2 hFPG、HbA1c、FINS、TC、LDL-C及观察组血TG水平均较治疗前明显下降,HDL-C均较治疗前明显上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,治疗后观察组FPG、2hPG、HbA1c、FINS、TC、LDL-C改善情况较对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组有4例患者出现不良反应,经对症治疗后缓解。结论:三联疗法治疗2型糖尿病,降糖、降脂平稳,疗效确切,副作用小。

关键词 盐酸小檗碱;格列吡嗪控释片;二甲双胍片;2型糖尿病

Clinical Observation of "Triple Therapy" in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

YAO Ji-ru, XIE Dan-hong (The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy and safety of triple therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to open up more effective way to treat T2DM. METHODS: 76 patients with T2DM were randomly divided into control group and observation group with 38 cases in each group. The control group received conventional therapy, i.e. oral hypoglycemic agents Glipizide controlled-release tablet 5 mg, qd+Metformin tablets 5 mg, tid. The observation group was treated with triple therapy, i.e. berberine hydrochloride 0.5 g, tid, for 3 months, on the basis of control group. The biochemical index were compared between 2 groups Before and after treatment, including fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 h blood glucose (2 h FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin (FINS), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG), high/low density lipoprotein cholesterol (HDL-C/LDL-C), etc., to evaluate its safety. RESULTS: After treatment, FBG, 2 h FPG, HbA1c, FINS, TC and LDL-C of 2 groups and TG of observation group were all decreased significantly, while the level of HDL-C was increased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$); FBG, 2h FPG, HbA1c, FINS, TC and LDL-C of observation group were improved more significantly than control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ADR was found in 4 patients of observation group, and the symptoms were relieved after symptomatic treatment. CONCLUSIONS: In the treatment of T2DM, triple therapy can down-regulate blood lipid and blood sugar stably, have definite therapeutic efficacy and little side effect.

KEYWORDS Berberine hydrochloride; Glipizide controlled-release tablets; Metformin tablets; Type 2 diabetes mellitus

- [7] 刘君, 杨艳芳, 顾林. 曲妥珠单抗在Her-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1 065.
- [8] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (Neo-ALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9 816): 633.
- [9] 郭继红, 徐兵河, 马飞, 等. 曲妥珠单抗联合不同化疗方案治疗人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌的疗效和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(5): 372.
- [10] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women

- with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25.
- [11] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3 366.
- [12] 张聚良, 姚青, 陈江浩, 等. 曲妥珠单抗对HER-2阳性早期乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(2): 279.
- [13] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9 897): 1 021.

* 药师, 硕士。研究方向: 中西结合药物。电话: 0756-2528613。E-mail: yaojiru@vip.qq.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 甲状腺疾病、糖尿病、垂体性疾病、内分泌性不孕症等的诊治。电话: 0756-2528028。E-mail: xiedanhong2000@aliyun.com

(收稿日期: 2015-05-24 修回日期: 2015-07-31)

(编辑: 胡晓霖)

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要特征为代谢紊乱、血糖异常,由胰岛素不足或胰岛素抵抗等引起,其基础病变可导致血脂代谢紊乱,加重糖尿病病情,故治疗的主要目的是控制血糖、维持血脂代谢正常,从而改善患者生活质量。目前的降糖药物中,二甲双胍和噻唑烷二酮(TZD)类药物可改善胰岛素抵抗,但对胰岛素的分泌无明显作用;胰岛素促泌剂(如磺脲类和格列奈类)和外源性胰岛素虽可补充内源性胰岛素分泌的不足,但对胰岛素抵抗没有明显的改善作用。因此,为降糖达标,T2DM患者的治疗经常需要联用以上多种药物,这就大大增加了治疗的复杂性和不确定性。为降低联合用药的风险,寻找能保护胰岛B细胞且基本不发生低血糖、又能同时改善胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗的降糖药物,已成为内分泌学界的长期目标。近年有研究显示,盐酸小檗碱能有效抑制蔗糖酶,且能修复胰岛B细胞,改善胰岛素抵抗、脂代谢等症,进而降低血糖^[1-3],不失为一种高效低风险的替代治疗方案。本研究旨在探讨三联疗法(盐酸小檗碱+二甲双胍+格列吡嗪)治疗T2DM患者的疗效,并评估其安全性,以为T2DM的治疗开辟更有效的路径。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年5月—2014年10月在我院内内分泌科门诊就诊及住院的T2DM患者76例,根据相同性别配对,按入组时间顺序随机分为对照组和观察组,各38例。其中,对照组男性18例,女性20例,年龄41~72岁,平均年龄(43.2±3.2)岁,病程5月~16年,平均病程(5.37±2.46)年;观察组男性17例,女性21例,年龄42~75岁,平均年龄(44.9±2.8)岁,病程4月~18年,平均病程(5.58±2.96)年。所有患者无其他合并疾病。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例纳入标准

参考世界卫生组织(WHO)1999年制定的糖尿病诊断标准^[4]:(1)有多饮、多尿、体质量减轻等典型糖尿病症状,空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,或任意时间血糖≥11.1 mmol/L者;(2)无典型糖尿病症状,但连续2次FPG≥7.0 mmol/L者;(3)无典型糖尿病症状,但FPG≥7.0 mmol/L或餐后2 h血糖(2 hPG)≥11.1 mmol/L,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 hPG≥11.1 mmol/L者;(4)直接进行OGTT,测得2 hPG≥11.1 mmol/L者。

1.3 病例排除标准

(1)对盐酸小檗碱或格列吡嗪或二甲双胍过敏者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)严重肝、心、肾等重要脏器功能障碍者;(4)严重感染和外伤、重大手术、低血压和缺氧者;(5)应激相关障碍者。

1.4 治疗方法

所有患者在接受治疗前2周停用原有的降糖或降脂药物,同时加强T2DM相关知识(发病原因、高脂血症与糖尿病的关系、饮食及运动)的学习,避免或减少因饮食或运动不当引起

血糖、血脂各指标变化。对照组患者单纯口服格列吡嗪控释片(大连辉瑞制药有限公司分装,注册证号:国药准字J20100129,规格:5 mg)5 mg, qd+盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,批准文号:国药准字H20023370,规格:0.5 g)0.5 g, tid;观察组患者在对照组的基础上,再加服盐酸小檗碱片(杭州赛诺菲民生健康药业有限公司,批准文号:国药准字H33021708,规格:0.1 g)0.5 g, tid。两组患者疗程均为3个月,根据病情变化适当调剂量。

1.5 观察指标

严格按照全自动生化分析仪及各试剂盒说明书操作,获取两组患者治疗前后血糖、血脂各指标变化情况,记录不良反应并进行统计分析。其中,血糖指标包括FPG、2 hPG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及空腹胰岛素(FINS);血脂指标包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高/低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C/ LDL-C)等。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.1软件对数据进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后的差异比较使用独立样本 t 检验,正态分布资料的组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖、胰岛素和血脂水平的变化

两组患者治疗后,FPG、2 hPG、HbA_{1c}、FINS、TC、LDL-C以及观察组的TG水平均较同组治疗前明显下降,HDL-C较治疗前明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的FPG、2 hPG、HbA_{1c}、FINS、TC、LDL-C改善情况较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血糖、胰岛素和血脂水平的变化见表1、表2。

表1 两组患者治疗前后血糖和胰岛素水平的变化($\bar{x} \pm s, n=38$)

Tab 1 Change of blood glucose and insulin between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=38$)

组别	时期	FPG, mmol/L	2 hPG, mmol/L	HbA _{1c} , %	FINS, μu/L
对照组	治疗前	7.5±1.2	11.2±1.6	7.6±0.5	19.4±5.2
	治疗后	6.6±0.9 ^Δ	8.8±2.2 ^Δ	6.7±0.3 ^Δ	16.3±3.8 ^Δ
观察组	治疗前	7.3±1.4	12.3±2.4	7.3±0.6	19.0±3.7
	治疗后	5.9±1.2 ^{Δ*}	7.2±1.4 ^{Δ*}	6.1±0.3 ^{Δ*}	14.9±4.9 ^{Δ*}

注:与治疗前比较,^Δ $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, ^Δ $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后血脂水平的变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s, n=38$)

Tab 2 Change of serum lipid levels between 2 groups before and after treatment (mmol/L, $\bar{x} \pm s, n=38$)

组别	时期	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	2.0±1.1	6.3±1.8	5.9±1.2	0.86±0.8
	治疗后	1.8±1.9	5.5±0.8 ^Δ	5.3±0.6 ^Δ	1.12±0.3 ^Δ
观察组	治疗前	2.2±0.9	6.3±1.2	5.7±0.7	0.88±0.4
	治疗后	1.5±0.9 ^Δ	4.1±0.9 ^{Δ*}	4.2±1.1 ^{Δ*}	1.23±0.2 ^Δ

注:与治疗前比较,^Δ $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, ^Δ $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.2 不良反应

治疗过程中,观察组有2例患者于开始治疗时出现腹部不适、纳差,调整给药剂量后症状消失;另有2例患者有不同程度的便秘,予对症治疗缓解。所有患者未发现严重的低血糖和其他严重不良反应,无一患者因此而退出本研究,提示安全性良好。

3 讨论

糖尿病是严重危害人类健康的主要慢性疾病之一,目前全球大约有糖尿病患者2.4亿,且患病率仍在增高。其中,T2DM患者占90%~95%^[7]。糖尿病可以使患者血管脆性增加,从而增大脑血管意外发生的可能性。在T2DM患者微血管及心血管并发症的防治中,严格控制血糖具有重要意义。糖尿病与高脂血症关系密切,很大一部分患者二症并发。由于受脂代谢紊乱等多种因素影响,糖尿病患者较非糖尿病人群更容易患高脂血症,而血脂增高是糖尿病病情恶化的一个重要影响因素^[8]。因此,寻找一种既能有效降糖,又能有效降脂,且不良反应较少的药物是近年国际医药领域研究的热点课题。

小檗碱是从黄连、黄檗中提炼出来的一种生物碱,抗菌谱广,既往主要用于肠道感染的治疗。Yin J等^[9]以36例初诊为T2DM的患者为研究对象,证明小檗碱能够有效地降低FPG,改善胰岛素的敏感性。Choi BH等^[10]研究发现,小檗碱能够下调3T3-L1脂肪细胞中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6以及C反应蛋白(CRP)的表达水平。另有研究提示,盐酸小檗碱能有效抑制蔗糖酶,修复胰岛B细胞,改善胰岛素抵抗、脂代谢等症状,并能激发葡萄糖激酶活性,使胰岛素分泌增多,达到综合降糖的效果^[11]。

格列吡嗪是一种磺酰脲类降糖药物,通过促进胰岛素分泌达到降糖目的。其主要作用机制是通过与胰岛B细胞膜上的特异性磺酰脲类受体相结合,从而使K⁺通道关闭,引起膜电位改变,Ca²⁺通道开启,胞液内Ca²⁺浓度升高,从而促进胰岛素分泌。格列吡嗪还具有胰外效应,能改善外周组织的胰岛素抵抗。格列吡嗪控释片在24 h内可保持较稳定的血药浓度,每日服药1次即可控制全天血糖,并能同时控制FPG及2 hPG。

二甲双胍为双胍类降糖药,主要是通过抑制肝葡萄糖输出,改善外周组织对胰岛素的敏感性,增加对葡萄糖的摄取和利用,从而降低血糖;且二甲双胍不会增加体质量,还能改善血脂谱,从而改善胰岛素抵抗^[12]。

本研究结果显示,两组患者治疗后FPG、2 hPG、HbA1c、FINS、TC、LDL-C及观察组TG水平均较治疗前明显下降,HDL-C较治疗前明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$);且

治疗后观察组患者的FPG、2 hPG、HbA1c、FINS、TC、LDL-C改善程度较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),说明盐酸小檗碱+二甲双胍+格列吡嗪控释片的“三联疗法”在改善患者血糖水平的同时,可以调节患者血脂,防止糖尿病的心血管系统并发症,且未见明显不良反应。采用“三联疗法”治疗T2DM,既往未见相关文献报道,有一定的创新性,但因时间所限,研究例数偏少,需要继续积累,其疗效和安全性有待临床大样本进一步验证。

参考文献

- [1] 左茹,曹雪滨,张文生.黄连素药理作用研究进展[J].环球中医药,2014,7(7):568.
- [2] 陈小青,王丽萍.黄连素在代谢综合征及相关疾病中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):88.
- [3] 舒军.黄连素对2型糖尿病患者血清脂联素和超敏C反应蛋白水平的影响[J].中国药业,2014,23(15):33.
- [4] 吴惠玲.小檗碱对胰岛B细胞的保护作用及其机制研究[J].中国病理生理杂志,2014,30(12):2 213.
- [5] 肖元元,徐森,殷峻,等.小檗碱的降糖作用独立于AMPK的信号通路[J].中华老年多器官疾病杂志,2014,13(11):847.
- [6] 陈燕铭.糖尿病的最新诊断标准[J].国际医药卫生导报,1999(5):35.
- [7] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2011, 94(3):311.
- [8] Fagan TC, Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(10):1 033.
- [9] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2008, 57(5):712.
- [10] Choi BH, Ahn IS, Kim YH, et al. Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte[J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(6):599.
- [11] 盛志新,谢丹红.2型糖尿病患者炎症因子水平及小檗碱辅助治疗对其的影响[J].新医学,2010,41(3):177.
- [12] 何志高,丁奇峰,金丽.二甲双胍与阿卡波糖分别联合胰岛素治疗2型糖尿病的最小成本分析[J].中国药房,2005,16(10):750.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-07-06)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅