

二甲双胍联合桑枝总生物碱对比联合西格列汀治疗2型糖尿病的疗效观察

谢菲飞^{1,2} 巫艳艳¹ 谢蕴云¹ 胡燕芳¹ 谢宝强²

1 广东省人民医院赣州医院（赣州市立医院），江西省赣州市，341000；

2 赣州市中医院，江西省赣州市，341000；

摘要：目的：探析2型糖尿病患者采用二甲双胍联合桑枝总生物碱对比联合西格列汀治疗的效果。方法：2型糖尿病患者60例作为研究对象均取自2022年9月至2024年1月我院住院或门诊给予二甲双胍（ $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ ）3个月后血糖仍不达标（ $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ）的患者中，依据治疗方法将其分为2组，每组30例。对照组采取二甲双胍联合西格列汀治疗，观察组采取二甲双胍联合桑枝总生物碱治疗。比较两组治疗后4周、12周空腹血糖水平、餐后1h血糖水平、餐后2h血糖水平及空腹胰岛素、糖化血红蛋白、尿微量白蛋白、胰岛素抵抗指数及体重指标。结果：观察组治疗12周后，血糖水平比对照组低（ $P < 0.05$ ）；观察组治疗12周后，空腹胰岛素、尿微量白蛋白、胰岛素抵抗指数较对照组低（ $P < 0.05$ ）。结论：二甲双胍与桑枝总生物碱联合应用在2型糖尿病患者治疗中效果明显优于二甲双胍联合西格列汀治疗的效果，患者的血糖代谢水平得到明显改善，其胰岛素抵抗指数明显下降，有利于患者病情恢复。

关键词：2型糖尿病；桑枝总生物碱；西格列汀；二甲双胍

DOI：10.69979/3029-2808.26.03.016

糖尿病疾病主要表现为血糖升高，是一种常见的代谢性疾病。一般情况国内以2型糖尿病为主，多伴有多尿、多饮等症状，如患者血糖得不到有效控制，长期高血糖，还会导致糖尿病肾病等多种并发症的发生，进而严重威胁患者的生命健康^[1]。二甲双胍是临床常用药物，在不对胰岛素分泌造成影响的前提下，可降低血糖水平。西格列汀类药物通过对二肽基肽酶-4（DPP-4）的抑制，使其在机体内的半衰期更长，肠促胰岛素通过促进胰岛素分泌，抑制胰高血糖素的释放，达到生理性血糖调节，其降糖作用温和，不会引起低血糖，因此被广泛应用于单药疗效不理想的2型糖尿病患者^[2]。但是，一些患者在长时间服用后，会出现鼻咽炎等副作用，而且对改善胰岛素抵抗的效果也不大。桑枝总生物碱是从传统药桑树中提取的活性成分，其降糖机理十分特殊，不仅可以对肠道内 α -葡萄糖苷酶活性进行抑制，延迟碳水化合物的消化吸收，减少餐后血糖峰值，还可以改善胰岛素抵抗，对胰岛 β 细胞有一定的保护作用^[3]。本研究以2型糖尿病为例，分析了二甲双胍与桑枝生物碱片的治疗效果，桑枝生物碱片的临床应用不仅发挥了我国中医药的特色，也为治疗2型糖尿病寻找新的选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2型糖尿病患者60例作为研究对象均取自2022年9月至2024年1月我院住院或门诊给予二甲双胍（ $\geq 1500\text{mg}/\text{日}$ ）3个月后血糖仍不达标（ $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ）的患者中，将其分为2组，每组30例。本研究经广东省人民医院赣州医院（赣州市立医院）伦理审核批准（SZYY2024002H）。

入组标准：（1）糖尿病诊断根据1999年WHO关于糖尿病的诊断标准，明确诊断为2型糖尿病；（2）年龄 > 18 岁；（3）空腹血糖： $8 \sim 10\text{mmol}/\text{L}$ ， $7.0\% \leq \text{HbA1c} < 10\%$ ；（4）以往未接受过胰岛素治疗。排除标准：

（1）1型糖尿病等其他类型糖尿病患者及对研究药物存在过敏反应者；（2）筛选前3个月发生2次及以上严重低血糖事件；（3）既往胰腺癌、急性或慢性胰腺炎、存在慢性胰腺炎病史者，或者空腹甘油三酯 $\geq 5.7\text{mmol}/\text{L}$ ；（4）肝功能、肾功能异常者；（5）心、脑等脏器有严重器质性病变者；患有结缔组织疾病、恶性肿瘤，需进行糖皮质激素、免疫抑制剂、化疗的患者。对照组：男性17例、女性13例，年龄 $46 \sim 72$ （ 59.6 ± 12.15 ）岁，病程 $1 \sim 7$ （ 4.39 ± 1.04 ）年；观察组：男性13例、女性17例，年龄（ 56 ± 12.83 ）岁，病程 $1 \sim 7$ （ 4.41 ± 1.08 ）年；两组患者资料对比，无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。

1.2 方法

对照组为二甲双胍联合西格列汀治疗，二甲双胍（亿恒，南京亿华药业有限公司）每次 0.5g，每天 3 次；西格列汀（捷诺维，默沙东）每次 100mg，每天口服 1 次。观察组为二甲双胍联合桑枝总生物碱治疗，二甲双胍使用剂量与方式同对照组保持一致，桑枝总生物碱（桑博恩，北京五和博澳）每次 50mg，每天 2 次。两组患者均观察 12 周。

1.3 观察指标

抽取治疗后 4 周、12 周清晨空腹肘静脉血 5ml，检测空腹血糖、餐后 1 小时血糖、餐后 2 小时血糖、糖化

血红蛋白(HbA1c)；空腹胰岛素、尿微量白蛋白，对胰岛素抵抗指数指标进行记录与计算。

1.4 统计学分析

数据分析用 SPSS 26.0 统计软件，用 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验，P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖水平

观察组治疗 12 周后，血糖水平比对照组低 (P<0.05)，见表 1。

表 1 对比两组血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	空腹血糖水平		餐后 1h 血糖水平		餐后 2h 血糖水平	
	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 4 周	治疗后 12 周
观察组 (n=30)	7.02±0.62	6.12±0.74	7.87±0.52	7.12±0.68	8.35±0.64	7.98±0.83
对照组 (n=30)	7.66±0.54	6.60±0.97	8.42±0.61	8.21±0.57	9.48±0.57	9.28±1.38
t 值	4.264	2.227	3.758	6.728	7.222	4.422
P 值	<0.001	0.030	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组糖化血红蛋白、尿微量白蛋白比较

观察组治疗 12 周后，糖化血红蛋白、尿微量白蛋白较对照组低 (P<0.05)，见表 2。

表 2 两组糖化血红蛋白、尿微量白蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	糖化血红蛋白 (%)		尿微量白蛋白 (mg/g)	
	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 4 周	治疗后 12 周
观察组 (n=30)	7.12±0.64	7.02±0.35	106.36±20.14	97.35±8.24
对照组 (n=30)	7.58±0.87	7.38±0.42	123.41±20.21	119.24±8.16
t 值	2.333	3.607	3.273	10.339
P 值	0.023	0.001	0.002	<0.001

2.3 两组空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数比较

治疗 12 周后，观察组空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数比对照组低 (P<0.05)，见表 3。

表 3 两组空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹胰岛素		胰岛素抵抗指数	
	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 4 周	治疗后 12 周
观察组 (n=30)	13.75±0.72	12.58±0.86	4.06±0.58	3.27±0.32
对照组 (n=30)	14.16±0.65	13.63±0.74	4.79±0.42	4.18±0.43
t 值	2.315	5.069	5.584	9.299
P 值	0.024	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

2 型糖尿病是一种环境因素与遗传因素相互作用形成的以血糖升高为临床表现，以胰岛素抵抗和胰岛功能障碍为主要特征的慢性代谢性疾病^[4]。据 2021 年国际糖尿病联盟糖尿病地图数据显示，全球 20 至 79 岁人群糖尿病患病率 10.5% (5.366 亿)，其中中国的糖尿病患者人数约有 1.41 亿，是全球糖尿病患者人数最多的国家，预计 2045 年全球糖尿病患病率可达 12.2% (7.832 亿)。因此，如何有效地控制血糖，延缓并发症是全球迫在眉睫的任务^[5]。2 型糖尿病的发生与遗传易感性和环境因素有关。研究显示，TCF7L2 等基因变异与 2 型糖尿病的发生密切相关，其表达异常会影响胰岛素分泌及

血糖代谢等。而环境因素是诱发 2 型糖尿病的重要诱因，由于生活习惯的变化，高热量、高碳水化合物的饮食及缺少锻炼的肥胖，已经成为 2 型糖尿病的重要风险因素。肥胖可引起胰岛素抵抗，减少胰岛素敏感性，胰岛 β 细胞为保持正常的血糖浓度，需要补偿性地分泌大量胰岛素，长期补偿会引起胰岛 β 细胞的耗竭，进而启动高血糖^[6]。

二甲双胍是目前临床上常用的 2 型糖尿病治疗药物，但其作用机理比较复杂，且以多通路调节血糖为主。二甲双胍可以对肝糖原异生及肝糖原降解进行抑制，使其进入血液中的葡萄糖减少，进而达到降血糖的目的。其可增加外周组织对胰岛素的敏感度，增加肌肉等组织对

葡萄糖的吸收与利用^[7]。据研究发现,桑枝总生物碱其所含的生物碱类化合物大部分是多羟基嘧啶化合物,主要代表物质1-脱氧野尻霉素,对 α 葡萄糖苷酶具有极强的抑制活性,且靶点更为精准作用于双糖酶,抑制肠道对糖分的吸收,减少餐后血糖的高峰,因此能够显著降低餐后血糖。长期给予桑枝总生物碱可抑制胰岛 β 细胞凋亡^[8]。西格列汀是一种二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂类降糖药,是以肠道促胰岛素为靶点的降糖药物。肠促胰岛素是餐后肠道分泌的激素,其能促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的释放,因此,在血糖上升时,使血糖浓度下降。在血糖正常时,作用减弱,表现为血糖依赖的降糖特性。然而,在体内肠促胰岛素易被DPP-4迅速降解,且持续时间较短。西格列汀能有效地降低DPP-4的活性,从而提高肠促胰岛素的药效,从而达到稳定血糖的目的^[9]。

此次研究数据显示,观察组治疗前和治疗后体重无明显改变,对照组患者治疗前和治疗后患者体重也无明显改变,说明使用桑枝总生物碱后不增加患者体重。观察组治疗后4周、12周空腹血糖水平、餐后1h血糖水平、餐后2h血糖水平较对照组低($P < 0.05$)。与对照组比,二甲双胍联合桑枝总生物碱组患者餐后2小时血糖更低^[10]。二甲双胍以改善空腹血糖、胰岛素抵抗为主,而桑枝总生物碱以抑制餐后碳水化合物的吸收为主,两者结合可同时兼顾空腹及餐后血糖,且具有明显的降糖增效作用。观察组治疗12周后,糖化血红蛋白、尿微量白蛋白较对照组低($P < 0.05$);尿微量白蛋白增高预示肾脏的微血管病变^[11]。桑寄生生物碱具有明显的肾保护效应,其机制与其改善胰岛素抵抗、减轻肾微血管损害有关。治疗12周后,观察组空腹胰岛素等比对照组低($P < 0.05$),二甲双胍能直接缓解胰岛素抵抗,而桑枝总生物碱能调控肠道菌群,减轻炎症反应,两者具有协同效应,能明显降低患者的空腹血糖、胰岛素抵抗指数,提高胰岛素敏感性^[12]。

综上所述,2型糖尿病患者使用桑枝总生物碱联合二甲双胍治疗后降低空腹血糖、餐后2小时血糖尤其对于餐后血糖的降低有明显优势,改善胰岛素抵抗,有利于患者病情恢复。

参考文献

[1]黄瀚涛,胡军生,黄宇清.桑枝总生物碱与西格列汀

联合治疗2型糖尿病的临床疗效及药动学分析[J].临床合理用药杂志,2022,15(36):55-58.

[2]员富圆,刘龙飞,白慧敏.桑枝总生物碱片联合达格列净治疗2型糖尿病的临床研究[J].现代药物与临床,2023,38(7):1712-1716.

[3]黄哲,王嘉欣,管海飞,等.桑枝总生物碱联合胰岛素泵对老年2型糖尿病患者血糖波动的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(5):1050-1054.

[4]中华医学会糖尿病学分会.《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》.中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[5]申竹芳.桑枝总生物碱治疗糖尿病的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2021,35(10):725.

[6]杨海波,宁磊.桑枝总生物碱与二甲双胍联合用药对2型糖尿病患者的治疗效果分析[J].中国糖尿病杂志,2023,31(8):599-602.

[7]袁丽,宁磊,白亚菲,等.桑枝总生物碱联合高压氧治疗对老年2型糖尿病患者HOMA-IR及HOMA- β 等指标的改善作用[J].中国老年学杂志,2023,43(23):5652-5655.

[8]刘莉莉,刘翠莹,唐艳艳.桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素治疗2型糖尿病的临床疗效观察[J].现代药物与临床,2024,39(2):418-422.

[9]王梦婕.桑枝总生物碱片联合达格列净在HbA1c $\geq 9\%$ 的T2DM患者中的应用研究[J].医学理论与实践,2024,37(2):221-223.

[10]方朝晖,王安,高洁,等.桑枝总生物碱与阿卡波糖在痰浊瘀阻型餐后高血糖患者中的临床疗效比较[J].中医药临床杂志,2023,35(11):2208-2212.

[11]王艳,李娜,赵冰英,等.二甲双胍联合阿戈美拉汀治疗围绝经期女性2型糖尿病共病抑郁的效果及对生活质量的影响[J].转化医学杂志,2024,13(2):244-247,254.

[12]刘玉玲,汪仁芸,夏学军,等.桑枝总生物碱研发历程回顾(一):药学研究技术壁垒与规模化发展的挑战[J].中国糖尿病杂志,2020,28(7):555-560.

基金项目:江西省中医药管理局科技计划一般项目(项目编号:2021A179)