

杞菊地黄丸联合瑞格列奈和常规治疗对 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者的临床疗效

唐今尧¹, 唐光钰², 吴小兰¹, 问海燕¹, 聂琼芳^{1*}
(1. 武汉理工大学医院内科, 湖北 武汉 430070; 2. 钟祥市中医医院肾病糖尿病科, 湖北 钟祥 431900)

摘要: **目的** 考察杞菊地黄丸联合瑞格列奈和常规治疗对 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者的临床疗效。**方法** 143 例老年患者随机分为对照组 (71 例) 和观察组 (72 例), 对照组给予瑞格列奈和常规治疗 (马来酸依那普利叶酸片、降脂), 观察组在对照组基础上加用杞菊地黄丸, 疗程 4 周。检测生化指标 (HbA_{1c}、FPG、2 hPBG、Hcy)、血压 (收缩压、舒张压)、氧化应激指标 (MDA、ROS、SOD)、血管内皮损伤指标 (ET-1、NO)、RBP-4、Giα-2、不良反应发生率变化。**结果** 治疗后, 2 组生化指标、血压、MDA、ROS、ET-1、RBP-4、Giα-2 降低 ($P<0.05$), SOD、NO 升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 杞菊地黄丸联合瑞格列奈和常规治疗可有效降低 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者血清 RBP-4、Giα-2 水平, 改善氧化应激反应及血管内皮损伤。

关键词: 杞菊地黄丸; 瑞格列奈; 常规治疗; 2 型糖尿病; H 型高血压

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)09-2334-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.016

Clinical effects of Qiju Dihuang Pills combined with repaglinide and conventional treatment on elderly patients with type 2 diabetes mellitus and H-type hypertension

TANG Jin-yao¹, TANG Guang-yu², WU Xiao-lan¹, WEN Hai-yan¹, NIE Qiong-fang^{1*}
(1. Department of Internal Medicine, The Hospital of Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China; 2. Department of Nephropathy and Diabetes, Zhongxiang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongxiang 431900, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the clinical effects of Qiju Dihuang Pills combined with repaglinide and conventional treatment on elderly patients with type 2 diabetes mellitus and H-type hypertension. **METHODS** One hundred and forty-three elderly patients were randomly assigned into control group (71 cases) for 4-week intervention of repaglinide and conventional treatment (Enalapril Maleate and Folic Acid Tablets, lipid lowering), and observation group (72 cases) for 4-week intervention of Qiju Dihuang Pills, repaglinide and conventional treatment. The changes in biochemical indices (HbA_{1c}, FPG, 2 hPBG, Hcy), blood pressures (systolic pressure, diastolic pressure), oxidative stress indices (MDA, ROS, SOD), vascular endothelial injury indices (ET-1, NO), RBP-4, Giα-2 and incidence of adverse reactions were detected. **RESULTS** After the treatment, the two groups demonstrated decreased biochemical indices, blood pressures, MDA, ROS, ET-1, RBP-4 and Giα-2 ($P<0.05$), and increased SOD and NO ($P<0.05$), especially for the observation group ($P<0.05$). No obvious difference in incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the elderly patients with type 2 diabetes mellitus and H-type hypertension, Qiju Dihuang Pills combined with repaglinide and conventional treatment can effectively reduce serum RBP-4 and Giα-2 levels, and improve oxidative stress and vascular endothelial injury.

收稿日期: 2019-08-05
作者简介: 唐今尧 (1984—), 女, 主治医师, 从事内科疾病诊疗研究。Tel: 13677279992
* 通信作者: 聂琼芳 (1970—), 女, 副主任医师, 从事内科疾病诊疗研究。E-mail: topengzhong@163.com

KEY WORDS: Qiju Dihuang Pills; repaglinide; conventional treatment; type 2 diabetes mellitus; H-type hypertension

根据国际糖尿病联盟统计,截至 2017 年全球共有 4.51 亿人患有糖尿病,其中 90% 的为 2 型糖尿病^[1],并且老年患者发生并发症的风险更高,死亡率是非糖尿病人群的 2 倍^[2]。H 型高血压是指合并有高同型半胱氨酸血症的高血压,可增加 2 型糖尿病患者的肾损伤程度,进而影响预后^[3]。因此,本研究选择 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者作为对象。

视黄醇结合蛋白 4 (RBP-4) 由 201 个氨基酸组成,可经肝脏和脂肪组织表达,在 2 型糖尿病患者中其水平升高,可能与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病发展呈负相关^[4]。抑制性 G 蛋白 α 亚基-2 ($G_{i\alpha-2}$) 属于三磷酸鸟苷结合蛋白家族成员,可通过调节钠稳态而影响患者高血压发生^[5]。瑞格列奈属于非磺酰脲类促胰岛素分泌降糖药;杞菊地黄丸可有效控制老年高血压患者血压,并降低心脑血管不良事件的发生率^[6],但目前有关其联合瑞格列奈和常规治疗的临床研究较少。因此,本研究探索上述联合治疗方案对 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者的临床疗效,以及对血清 RBP-4、 $G_{i\alpha-2}$ 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 1 月至 2019 年 3 月收治于武汉理工大学医院的 143 例 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者,随机数字表法分为对照组 (71 例) 和观察组 (72 例)。其中,对照组男性 39 例,女性 32 例;年龄 61~74 岁,平均年龄 (66.17 ± 1.85) 岁;糖尿病病程 7~22 年,平均病程 (12.74 ± 2.09) 年;高血压病程 5~23 年,平均病程 (13.26 ± 2.51) 年,而观察组男性 42 例,女性 30 例;年龄 61~73 岁,平均年龄 (66.63 ± 1.98) 岁;糖尿病病程 6~20 年,平均病程 (12.91 ± 2.12) 年;高血压病程 6~26 年,平均病程 (13.81 ± 2.77) 年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 (1) 同时符合 2 型糖尿病^[7] 及 H 型高血压^[8] 诊断标准, Hcy 水平大于 $15\ \mu\text{mol/L}$; (2) 患者及其家属沟通能力正常,签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1) 合并感染; (2) 合并糖尿病酮症酸中毒; (3) 合并肝、肾功能重度异常;

(4) 合并继发性高血压; (5) 合并血管畸形; (6) 孕妇或哺乳期妇女; (7) 对本研究所用药物过敏。

1.4 治疗手段 对照组口服瑞格列奈片 ($1\ \text{mg}\times30$ 片, 丹麦诺和诺德公司, 批准文号 H20171153), 3 次/d, 初始剂量 0.5 mg, 必要时每周予以调整, 餐前 15 min 内用药, 单次最大剂量 4 mg, 同时给予 H 型高血压的常规治疗, 包括口服马来酸依那普利叶酸片 ($0.8\ \text{mg}\times7$ 片, 深圳奥萨制药有限公司, 国药准字 H20103723), 1 次/d, 10 mg/次, 以及其他对症支持治疗, 如降脂等。观察组在对照组基础上口服杞菊地黄丸 ($9\ \text{g}\times10$ 丸, 北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 国药准字 Z11020064), 2 次/d, 9 g/次。2 组均连续治疗 4 周。

1.5 指标检测

1.5.1 生化指标、血压 于治疗前后抽取患者空腹静脉血各约 5 mL, 迈瑞 BS-800 全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPBG)、Hcy 水平。同时, 检测患者收缩压、舒张压。

1.5.2 氧化应激指标 于治疗前后采集患者空腹静脉血各约 5 mL, 离心后得到血清, 比色法检测丙二醛 (MDA)、总活性氧 (ROS)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 相应试剂盒均购自上海超研生物科技有限公司。

1.5.3 血管内皮损伤指标 于治疗前后采集患者空腹静脉血各约 5 mL, 离心后得到血清, 酶联免疫吸附法检测血清内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 水平, 相应试剂盒均购自上海语纯生物科技有限公司。

1.5.4 RBP-4、 $G_{i\alpha-2}$ 于治疗前后采集患者空腹静脉血各约 5 mL, 离心后得到血清, 酶联免疫吸附法检测 RBP-4、 $G_{i\alpha-2}$ 水平, 相应试剂盒均购自上海语纯生物科技有限公司。

1.6 不良反应 统计治疗期间患者发生的各种并发症, 如低血糖等, 并给予对症支持治疗。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 17.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标、血压 治疗后, 2 组 HbA1_c、FPG、2 h PBG、Hcy、收缩压、舒张压降低($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$), 见表 1。

表 1 2 组生化指标、血压比较 ($\bar{x}\pm s$, 1 mmHg=0.133 kPa)

Tab. 1 Comparison of biochemical indices and blood pressures between the two groups ($\bar{x}\pm s$, 1 mmHg=0.133 kPa)								
组别	例数/例	时间	HbA1 _c /%	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 hPBG/(mmol·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
观察组	72	治疗前	8.51±1.13	10.03±1.20	13.11±1.32	19.55±1.57	157.33±8.82	96.28±5.32
	72	治疗后	7.14±0.69 ^{*#}	7.74±0.89 ^{*#}	8.21±0.62 ^{*#}	12.28±0.92 ^{*#}	136.71±3.12 ^{*#}	85.19±2.36 ^{*#}
对照组	71	治疗前	8.63±1.04	10.09±1.15	12.95±1.19	19.31±1.19	155.14±6.35	95.84±5.01
	71	治疗后	7.55±0.61 [*]	8.12±1.24 [*]	8.93±0.86 [*]	13.60±0.73 [*]	141.08±3.60 [*]	88.32±2.04 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 氧化应激指标 治疗后, 2 组血清 SOD 水平 0.05), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 2。
升高 ($P<0.05$), 血清 MDA、ROS 水平降低 ($P<$

表 2 2 组氧化应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of oxidative stress indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数/例	时间	MDA/(μmol·L ⁻¹)	ROS/(μmol·L ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)
观察组	72	治疗前	177.32±13.15	0.70±0.12	61.89±5.72
	72	治疗后	148.39±9.52 ^{*#}	0.52±0.09 ^{*#}	78.54±6.30 ^{*#}
对照组	71	治疗前	176.58±12.87	0.68±0.15	61.32±5.08
	71	治疗后	160.35±8.44 [*]	0.59±0.07 [*]	74.15±5.37 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 血管内皮损伤指标 治疗后, 2 组血清 ET-1 水平降低 ($P<0.05$), 血清 NO 水平升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 2 组血管内皮损伤指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of vascular endothelial injury indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)
观察组	72	治疗前	8.51±1.60	1.83±0.24
	72	治疗后	3.48±0.35 ^{*#}	5.18±0.64 ^{*#}
对照组	71	治疗前	8.43±1.38	1.91±0.33
	71	治疗后	4.06±0.47 [*]	4.75±0.43 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 RBP-4、G1α-2 水平 治疗后, 2 组血清 RBP-4、G1α-2 水平降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 2 组 RBP-4、G1α-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of RBP-4 and G1α-2 levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	RBP-4/(μg·mL ⁻¹)	G1α-2/(pg·mL ⁻¹)
观察组	72	治疗前	69.73±5.32	20.15±3.21
	72	治疗后	35.68±4.22 ^{*#}	14.33±2.16 ^{*#}
对照组	71	治疗前	68.35±5.84	20.77±3.30
	71	治疗后	41.07±6.53 [*]	16.14±2.29 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.5 不良反应发生率 治疗期间, 2 组患者发生的不良反应包括低血糖、腹痛、便秘、短暂时肝功

能异常。其中, 对照组有 4 例, 观察组有 6 例, 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。经保肝、护胃等对症支持治疗后, 上述症状均逐渐恢复正常。

表 5 2 组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	例数/例	低血糖	腹痛	便秘	肝功能异常	总发生
观察组	72	3(4.17)	1(1.39)	1(1.39)	1(1.39)	6(8.33)
对照组	71	2(2.82)	1(1.41)	1(1.41)	0(0.00)	4(5.63)

3 讨论

对 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者进行治疗, 需要综合考虑血压、血糖、血清 Hcy 的控制情况^[9-10]。马来酸依那普利叶酸片含有依那普利、叶酸 2 种成分, 后者可通过促进 Hcy 甲基化过程来降低其水平, 而前者能通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统来发挥降压目的^[11]。有研究认为, 杞菊地黄丸联合瑞格列奈等常规降压药物治疗老年高血压时, 具有较好的降压效果, 而且可改善血管内皮功能^[6]。

氧化应激同时参与高血压、2 型糖尿病进展, 其中 SOD 可通过清除自由基来达到保护细胞的作用; ROS 可介导细胞氧化应激而造成细胞的凋亡; MDA 是膜脂质氧化的产物, 同样可造成细胞损伤; 氧化应激反应中过氧化物可消耗 NO 等扩血管因子, 造成 O²⁻/NO 失调, 引发内皮功能损伤^[12-13]。

本研究发现, 治疗后 2 组 HbA_{1c}、FPG、2hPBG、Hcy、SBP、DBP 均降低, 以观察组更明显; 2 组血清 SOD、NO 均升高, MDA、ROS、ET-1 均降低, 以观察组更明显, 提示观察组疗效、氧化应激、血管内皮损伤改善情况均优于对照组。瑞格列奈可通过与胰岛 β 细胞上的相应受体结合而引发 Ca²⁺ 通道开放, 进而促进胰岛素分泌, 发挥降糖作用^[14], 与马来酸依那普利叶酸片联合应用后, 对 2 型糖尿病合并 H 型高血压具有一定疗效。血清 Hcy 水平与血清 MDA、SOD 活性均具有较好的相关性^[15], 对其水平进行控制也有助于降低 ROS 等指标, 改善氧化应激, 减少血管内皮损伤。

杞菊地黄丸中熟地黄具有滋阴养血的功效, 枸杞、菊花可补肝肾, 牡丹皮、茯苓、泽泻具有健脾渗湿的功效^[16]。高血压是精神、饮食等多种因素共同作用的结果, 脏腑, 尤其是肝肾不足是其发病基础, 杞菊地黄丸益肾填精、营养肝肾的作用有助于平衡阴阳, 促使血压恢复, 同样可改善 ET-1、NO 等指标, 抑制血管损伤过程。

血清 RBP-4 是一种与代谢相关的蛋白, 对其监测有助于了解糖尿病发展情况^[17-18]; 血清 G α -2 为抑制性 G 蛋白, 在高血压患者中表达水平升高^[5,19]。本研究发现, 治疗后观察组血清 RBP-4、G α -2 水平均低于对照组, 显示了瑞格列奈联合杞菊地黄丸缓解病程的作用。另外, 通过比较不良反应发生情况也发现, 观察组用药方案更安全可靠。

综上所述, 杞菊地黄丸联合瑞格列奈和常规治疗对 2 型糖尿病合并 H 型高血压老年患者的临床疗效确切, 可有有效降低血清 RBP-4、G α -2 水平, 改善氧化应激反应及血管内皮损伤情况。

参考文献:

[1] Mohan P, Saini S, Kairi J K. Greater concern about hypoglycemia in Type 2 diabetics is the need of the hour—findings from a prospective, single-center, observational study[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(2): 493-497.

[2] Takai M, Ishikawa M, Maeda H, *et al.* Efficacy and safety of adding sitagliptin in type 2 diabetes patients on insulin: age-stratified comparison at one year in the ASSIST-K study[J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(5): 311-320.

[3] 张 梅, 胡大春, 张鸿青, 等. 2 型糖尿病伴 H 型高血压对肾脏损伤的临床观察[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(7): 700.

[4] Farahbakhsh-Farsi P, Djazayeri A, Eshraghian M R, *et al.*

Effect of omega-3 supplementation on lipocalin 2 and retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients[J]. *Iran J Public Health*, 2016, 45(2): 179-185.

[5] 马 爽, 李宝新, 张云良, 等. 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者血清 G α -2、NGAL 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(33): 5-8.

[6] 郑 艳, 林 莘, 郑 平, 等. 松龄血脉康胶囊联合杞菊地黄丸对肝肾亏虚兼血瘀证老年高血压患者血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(18): 164-168.

[7] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 4-5.

[8] 孙宁玲, 李建平, 卢新政, 等. H 型高血压诊断标准依据解读[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(6): 508-510.

[9] 阿布都沙拉木·阿布都热衣木, 沈玉国, 孙德昱. 高压氧辅助治疗糖尿病合并高血压患者血压、血糖水平变化[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(8): 1827-1829.

[10] Thakur S K, Dhakal S P, Parajuli S, *et al.* Microalbuminuria and its risk factors in type 2 diabetic patients[J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2019, 17(1): 61-65.

[11] 罗羽慧, 梅 霞, 金 平, 等. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压并发 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响及可能机制[J]. *中国药房*, 2018, 29(5): 670-674.

[12] 武文君, 宣 玲, 汪朝晖, 等. 曲美他嗪对高血压性心脏病患者心肌重构和氧化应激水平的影响[J]. *中国药房*, 2018, 29(1): 89-93.

[13] Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, *et al.* Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 25-31.

[14] Xie J, Li N, Jiang X Y, *et al.* Short-term efficacy and safety of repaglinide versus glimepiride as augmentation of metformin in treating patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 519-526.

[15] 贾杰芳, 刘玉美, 杨文东, 等. 原发性高血压并发颈动脉粥样硬化患者血清 HCY 水平与氧化应激的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(10): 80-81.

[16] 王 琴. 盐酸二甲双胍片联合杞菊地黄丸治疗气阴两虚型糖尿病视网膜病变的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(19): 4775-4777.

[17] Zhang J, Chi H Y, Xiao H Y, *et al.* Interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) single nucleotide polymorphisms (SNPs), inflammation and metabolism in gestational diabetes mellitus in Inner Mongolia[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4149-4157.

[18] 叶青跃, 谢 军, 杨 杨, 等. 视黄醇结合蛋白 4 和葡萄糖-6-磷酸异构酶与糖尿病分型、并发症的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9): 2124-2126.

[19] 马 爽, 李宝新, 张云良, 等. 血清抑制性 G 蛋白 α 亚基-2 在 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者中的变化及意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(9): 1217-1219; 1223.