

盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的疗效探析

卢岚敏 张丽萍 尹亚华

(中国人民解放军第 264 医院内分泌科, 太原, 030001)

摘要 目的:探讨盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的临床效果。方法:选择 2 型糖尿病合并高脂血症患者 53 例,分为治疗组(27 例)和对照组(26 例),治疗组予盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗,对照组单纯予二甲双胍治疗。2 个月后对比两组患者血糖、血脂及体重指数的变化,以评价治疗效果。结果:治疗组患者血糖、血脂各项指标及体重指数均较对照组好转,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并高脂血症,降糖效果确切,并可改善高脂血症并发症及降低患者体重指数。

关键词 小檗碱;二甲双胍;2 型糖尿病;高脂血症

Study on Therapeutic Effect of Berberine Hydrochloride Combined with Metformin Treating Type 2 Diabetes Patients with Hyperlipidemia

Lu Lanmin, Zhang Liping, Yin Yahua

(The Chinese People's Liberation Army 264th Hospital, Taiyuan 030001, China)

Abstract Objective: To study the clinical efficacy of berberine hydrochloride combined with metformin for treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with hyperlipidemia. **Methods:** Fifty three cases T2DM patients with hyperlipidemia were assigned to treatment group ($n = 27$) and control group ($n = 26$). All the patients were treated with Metformin Hydrochloride Enteric-coated Tablets (MHET). And the treatment group were simultaneously given berberine hydrochloride. Changes of blood glucose, blood lipid and body mass index (BMI) after 2 months of treatment were compared between the two groups. **Results:** The blood glucose, blood lipid and BMI of patients in the treatment group were better improved compared with the control group. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Berberine hydrochloride combined with metformin for treatment of type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia has definite therapeutic effect on reducing blood glucose, decreasing BMI and improving hyperlipidemia.

Key Words Berberine hydrochloride; Metformin; T2DM; Hyperlipidemia

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.013

糖尿病是当今世界三大疾病之一,其发病率及死亡率逐年上升,已成为各国关注的公众健康难题。世界卫生组织(WHO)统计数据显示:2000 年全球范围内糖尿病患者人数已达 1.76 亿,预计到 2030 年患者数将增加 1 倍,达到 3.7 亿^[1]。2 型糖尿病是一种以代谢紊乱为基础,临床多发的内分泌系统疾病,其基础病变可导致血脂代谢紊乱,进而可加重患者的胰岛素抵抗,故患者除血糖异常外,血脂亦往往同时存在异常^[2]。且糖尿病患者确诊前大多饮食不加控制,导致体重指数(Body Mass Index, BMI)超标,如何有效降糖同时降低患者血脂及 BMI,以避免并发症进一步进展成为临床医生高度关注的课题。本研究选择盐酸小檗碱联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并高脂血症患者进行治疗,取得了较好的疗效,探讨如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 7 月至 2012 年 9 月于

我院内分泌科住院部和门诊就诊的 2 型糖尿病合并高脂血症患者 53 例,其中男性 24 例,中位年龄 66 岁(47~78),BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ 。女性 29 例,中位年龄 63 岁(43~82),BMI $> 26 \text{ kg/m}^2$ 。病程 2 个月至 18 年。全部患者随机分为治疗组和对照组,治疗组 27 例,男性 14 例,女性 13 例,中位年龄 68 岁(43~79),BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$,病程 2 个月至 15 年;对照组 26 例,男性 10 例,女性 16 例,中位年龄 70 岁(46~82),BMI $> 26 \text{ kg/m}^2$ 。病程 5 个月至 18 年。两组患者在性别、年龄、BMI 及病程等方面比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 糖尿病诊断标准 所有患者均符合中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)制定的糖尿病诊断标准^[3]。即 1)糖尿病症状(高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现)加随机血浆葡萄糖水平 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$; 2)空腹

血浆葡萄糖 (FPG) 水平 ≥ 7.0 mmol/L; 3) 葡萄糖负荷后 2 h 血浆葡萄糖水平 (2hPG) ≥ 11.1 mmol/L。凡符合以上条件之一者即可诊断。

1.2.2 高脂血症诊断标准 依据 2007 年中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会制定的中国成人血脂异常防治指南中血脂水平分层标准^[4]。血清总胆固醇 (TC) > 5.18 mmol/L; 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C) > 3.37 mmol/L; 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C) < 1.04 mmol/L; 三酰甘油 (TG) > 1.70 mmol/L。

1.2.3 BMI 计算方法及意义 BMI = 体重 (kg) / 身高 (m)², 是目前国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准。中国成年人 BMI: 轻体重 BMI < 18.5 kg/m², 健康体重: 18.5 kg/m² $\leq$ BMI < 24 kg/m², 超重: 24 kg/m² $\leq$ BMI < 28 kg/m², 肥胖: BMI ≥ 28 kg/m²。最理想的 BMI 是 22 kg/m²。

1.2.4 排除标准 1) 2 周内发生酮症酸中毒、慢性胃轻瘫或严重胃肠症状、胃或十二指肠溃疡病、肝肾功能不全、心力衰竭、急性心肌梗死、严重感染和外伤、重大手术、低血压和缺氧, 既往乳酸性酸中毒; 2) 甲状腺功能减退、肾病综合征、急性或慢性肝胆疾病及药物所致的继发性高脂血症; 3) 溶血性贫血及葡萄糖 - 6 - 磷酸脱氢酶缺乏; 4) 对盐酸小檗碱及二甲双胍过敏患者; 5) 半月内服用降脂药物。

1.3 治疗方法 对患者进行糖尿病知识普及, 尤其重视饮食控制及运动方面的健康教育, 对入组前接受降糖治疗的患者于本研究治疗前 2 周开始清洗, 即停用原来降糖药物, 给予二甲双胍片 500 mg, 口服, 3 次/d。清洗期后开始盐酸二甲双胍肠溶片 (河北天成药业有限公司): 0.5 g, 口服, 2 次/d, 餐后应用; 盐酸小檗碱片 (广东华南药业): 0.3 g, 口服, 3 次/d。治疗组采用盐酸小檗碱片联合盐酸二甲双胍肠溶片治疗, 对照组单纯应用盐酸二甲双胍肠溶片治疗。

1.4 观察指标 血糖: 糖化血红蛋白 (HbA1c), FPG 及 2hPG。血脂: TC、TG、HDL - C、LDL - C。选择治疗前及治疗结束后空腹静脉血测定的血糖、血脂各项指标作为统计数据。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计方法选择 t 检验, 检验水准 $\alpha < 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗后 HbA1c、FPG 及 2hPG 水平比较结果 治疗组患者 HbA1c、FPG 及 2hPG 水平较对照组均明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果见表 1。

2.2 治疗后患者的 TC、TG、HDL - C、LDL - C 及 BMI

水平比较结果 治疗组患者血清 TC、TG、LDL - C 及 BMI 水平较对照组明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HDL - C 水平较对照组明显升高, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 1 治疗后 HbA1c、FPG 及 2hPG 水平比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	治疗组
HbA1c (%)	7.46 $\pm$ 1.63	6.21 $\pm$ 1.69
FPG (mmol/L)	12.47 $\pm$ 1.72	6.94 $\pm$ 1.87
2hPG (mmol/L)	17.20 $\pm$ 1.73	9.97 $\pm$ 1.94

注: 治疗组与对照组对比各项指标, P 值均小于 0.05。

表 2 治疗后患者的 TC、TG、HDL - C、LDL - C 及 BMI 水平比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	治疗组
TC (mmol/L)	7.43 $\pm$ 1.31	4.57 $\pm$ 1.53
TG (mmol/L)	2.99 $\pm$ 0.70	1.64 $\pm$ 0.81
HDL - C (mmol/L)	0.84 $\pm$ 1.26	1.38 $\pm$ 1.34
LDL - C (mmol/L)	6.11 $\pm$ 0.82	4.18 $\pm$ 0.74
BMI (kg/m ²)	27.40 $\pm$ 1.27	23.10 $\pm$ 1.19

注: 治疗组与对照组对比各项指标, P 值均小于 0.05。

3 讨论

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用所致的代谢性疾病, 以慢性高血糖为其主要特征, 常伴有多脏器、多系统的广泛损害。糖尿病的发病机制主要为胰岛素的绝对或相对不足和胰岛素抵抗。由于糖尿病的病因和发病机制的复杂性, 目前尚未找到能治愈糖尿病的药物。临床上运用最广泛的降糖药物主要有胰岛素、双胍类、磺脲类等药物, 但是长期使用会造成肝肾功能受损、药物失效、胰岛素抵抗等问题^[5]。寻找一种既能有效降糖, 不良反应较少的药物是国际医药领域重点研究的课题, 中药及其成药以其疗效较好, 不良反应较少等优点为国内外熟知。因此, 中药降糖治疗的研究和临床推广越来越广泛。

黄连素治疗糖尿病古已有之, 早在魏晋时代已有用黄连、黄柏治疗消渴 (基本上属于现代医学的糖尿病) 的记载。20 世纪初, 日本、德国学者分别从黄连、黄柏中提纯有效成分小檗碱, 现商品名为黄连素。近年来发现黄连素尚具有降糖、降脂、降压、抗氧化等药理活性, 而且还是较强的醛糖还原酶抑制剂^[6-9]。

虽然目前对小檗碱降糖、降脂机制尚不明确, 但从既往研究总结, 有以下理论: 1) 小檗碱应该是作为一种低毒、高效的 α - 葡萄糖苷酶抑制剂发挥其降糖作用的。如果仅考虑用药剂量, 其对蔗糖酶的抑制作用明显高于阿卡波糖, 对麦芽糖酶的抑制作用和阿卡波糖相差不大。因此, 小檗碱单独使用或与其他具有不同降糖作用机制的抗糖尿病药物联合使用对 II 型糖尿病治疗

和预防应该有较好的作用^[10]。2)小檗碱可修复胰岛B细胞,增加肝细胞内葡萄糖消耗量,显著改善胰岛素抵抗、纠正脂质紊乱,小檗碱的这一作用可能与其能够刺激单磷酸腺苷激活蛋白激酶的活性有关^[11]。3)小檗碱对葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP)的表达有抑制作用,从而减少对葡萄糖激酶(GK)活性的抑制,导致胰岛细胞内葡萄糖利用增加,胰岛素分泌增加,血糖降低^[12]。4)黄连素合用二甲双胍可明显降低2型糖尿病患者C反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子的水平,改善胰岛素抵抗。这说明黄连素还能通过直接抑制炎症因子的表达来防治糖尿病的发生发展^[13]。

本研究采用盐酸小檗碱联合基础降糖药物二甲双胍治疗糖尿病合并高脂血症,结果显示治疗后患者血糖、血脂各项指标及BMI均较治疗前好转,与既往文献报道的研究结论一致^[14-15],证实盐酸小檗碱降糖、降脂疗效确切,与二甲双胍联合用药未见明显不良反应,但目前对本药的临床研究尚少,且临床适应症较单一,限制了其在糖尿病治疗领域的普及,亟待进一步探索和推广。

参考文献

- [1]陆静金,刘圣.小檗碱对糖尿病及其并发症作用的研究进展[J].安徽医药,2012,16(11):1566.
- [2]卢岚敏,张丽萍,尹亚华.二甲双胍联合阿托伐他汀治疗2型糖尿病合并高脂血症[J].中国实用医刊,2012,39(12):116.
- [3]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[S].北京:北京大学医学出版社,2011:5.

- [4]中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[S].中华心血管病杂志,2007,35(5):394-395.
- [5]张荻,王旭.治疗糖尿病的中药主要成分及作用机制研究概述[J].中医杂志,2011,52(11):976.
- [6]谢培凤,周晖,高彦彬.小檗碱治疗2型糖尿病40例疗效观察[J].中国临床保健杂志,2005,8(5):402.
- [7]孙秀琴,牛涣江.黄连素治疗2型糖尿病60例疗效观察[J].浙江中医杂志,2011,46(2):109-110.
- [8]Tang LQ, Wei W, Chen LM, et al. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 108(1): 109-115.
- [9]魏敬,吴锦丹.盐酸小檗碱治疗2型糖尿病合并脂肪肝的临床研究[J].中西医结合杂志,2004,14(6):334-336.
- [10]潘国宇,王广基,孙建国.小檗碱对葡萄糖吸收的抑制作用[J].药理学学报,2003,38(12):914.
- [11]Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states[J]. Diabetes, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [12]王增四,陆付耳,陈广,等.小檗碱对NIT-1细胞胰岛素分泌和葡萄糖激酶活性的影响[J].药理学学报,2007,42(10):1045-1049.
- [13]黄东辉,张新焕.黄连素合用二甲双胍对2型糖尿病患者sCRP、TNF- α 和胰岛素抵抗指数的影响[J].泰山医学院学报,2006,27(2):148-149.
- [14]Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2008, 57(5): 712-717.
- [15]Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 2559-2565.

(2013-02-15 收稿)

(上接第1165页)

- [3]李焱焱,王永刚,刘学源. β -七叶皂苷钠的研究进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2009,6(2):147-150.
- [4]Kece C, Yildiz F, Simsek A, et al. Synergistic effects of hyperbaric oxygen and granulocyte colony stimulating factor on postoperative adhesion formation in a rat cecal abrasion model[J]. Bratisl Lek Listy, 2010, 111(3): 115-120.
- [5]Phillips RK, Dudley HA. The effect of tetracycline lavage and trauma on visceral and parietal peritoneal ultrastructure and adhesion formation[J]. Br J Surg, 1984, 71(7): 537-539.
- [6]Kuwata T, Matsubara S, Usui R, et al. Intestinal adhesion due to previous uterine surgery as a risk factor for delayed diagnosis of uterine rupture: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 5: 523.
- [7]隋新兵,张勤,裴华森,等.丹参多酚酸盐预防大鼠术后肠粘连的机制[J].中西医结合学报,2007,5(5):521-525.
- [8]王春霞,侯连兵,刘世霆.常通口服液对术后肠粘连大鼠血清细胞因子的影响[J].第一军医大学学报,2005,25(6):601-604.
- [9]金凌应,邬四明,金凌民,等.薤白预防肠粘连的实验与临床研究[J].

中华实验外科杂志,2010,27(12):1928-1929.

- [10]尹家乐,张爱香,王毓炜,等.大黄酸精氨酸预防大鼠实验性肠粘连抗炎机制的研究[J].中药新药与临床药理,2010,21(1):18-21.
- [11]王东红,盛丽,李亮,等.茴香枳术汤治疗粘连性肠梗阻的实验研究[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(7):550-551.
- [12]du Y, Wang T, Jiang N, et al. Protective effect of sodium aescinate on lung injury induced by methyl parathion[J]. Hum Exp Toxicol, 2011, 30(10): 1584-1591.
- [13]Wang YK, Han J, Xiong WJ, et al. Evaluation of in vivo antioxidant and immunity enhancing activities of sodium aescinate injection liquid. Molecules, 2012, 17(9): 10267-10275.
- [14]Fu F, Hou Y, Jiang W, et al. Escin: inhibiting inflammation and promoting gastrointestinal transit to attenuate formation of postoperative adhesions[J]. World J Surg, 2005, 29(12): 1614-1622.
- [15]王戒,卢晓飞,王磊,等.奥曲肽联合七叶皂苷钠治疗粘连性肠梗阻效果观察[J].山东医药,2011,51(30):74-75.

(2013-01-25 收稿)