

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.05.0445

论著

黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病效果研究

郭玉玲^{1,2}, 李忠廉³

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市中心妇产科医院产科,天津 300190;3.天津市中西医结合医院肝胆胰外科二,天津 300100)

摘要 目的:分析黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病的临床效果。方法:回顾性分析天津市中心妇产科医院2021年3月—2023年3月收治的60例气阴两虚证妊娠期糖尿病患者,根据治疗方案分为研究组和对照组,各30例。对照组提供地特胰岛素治疗[睡前皮下注射,0.1~0.2 U/(kg·d)],研究组提供地特胰岛素联合黄芪(10 g为1剂,每日1剂)代茶饮治疗。对比疗效和血糖指标、氧化应激指标、炎症与生长因子和妊娠结局以及治疗安全性。结果:研究组疗效、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(T-AOC)和肝细胞生长因子(HGF)明显高于对照组,中医证候积分、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、HbA1c、炎症因子和不良妊娠结局发生率明显降低($t=0.005\sim 15.233$,均 $P<0.05$);两组治疗安全性相当($P>0.05$)。结论:黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病,可减轻症状,改善不良妊娠结局。

关键词 黄芪代茶饮;地特胰岛素;气阴两虚证;妊娠期糖尿病

中图分类号 R714.256

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)05-0445-04

Effect of Astragalus tea decoction combined with Dete insulin on gestational diabetes mellitus with Qi-Yin deficiency syndrome

Guo Yuling^{1,2}, Li Zhonglian³

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Obstetrics, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300190, China; 3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical effect of Astragalus substitute tea in the treatment of gestational diabetes mellitus with Qi-Yin deficiency syndrome. **Methods:** Retrospective analysis of 60 cases of gestational diabetes mellitus with Qi-Yin deficiency syndrome admitted to Tianjin Central Obstetrics and Gynecology Hospital from March 2021 to March 2023. They were divided into study group and control group according to therapeutic regimen, with 30 cases in each group. The control group was provided with Dete insulin [subcutaneous injection before going to bed, 0.1–0.2 U/(kg·d)], while the study group was provided with Dete insulin combined with Astragalus (10 g as 1 dose, 1 dose per day) as tea substitute. Efficacy was compared with glycemic markers, oxidative stress markers, inflammation and growth factors, and pregnancy outcomes, as well as treatment safety. **Results:** The efficacy, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), total antioxidant capacity (T-AOC) and hepatocyte growth factor (HGF) of the study group were significantly higher than those of the control group. The incidence of TCM syndrome scores, fasting blood glucose (FPG), 2 h postmeal blood glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), inflammatory factors and adverse pregnancy outcomes were significantly decreased ($t=0.005\sim 15.233$, all $P<0.05$). The treatment safety of the two groups was similar ($P>0.05$). **Conclusion:** The treatment of gestational diabetes mellitus with Qi-Yin deficiency syndrome by Astragalus tea decoction combined with Dete insulin can alleviate the symptoms and improve the adverse pregnancy outcome.

Key words astragalus tea drink; dete insulin; qi-yin deficiency syndrome; gestational diabetes

妊娠期糖尿病特发于妊娠期间,以血糖异常升高为典型临床表现,致病因素与孕前和妊娠期肥胖、家族遗传史等有关^[1]。妊娠期糖尿病可增加围产期死亡和不良妊娠结局风险,故需尽早诊断,积极控制血糖水平。而胰岛素可有效调节胰岛细胞功能

障碍,调控胰岛抵抗,降低血糖水平^[2]。地特胰岛素属于可溶性基础胰岛素类似物,其通过与白蛋白可逆结合,调节糖代谢,有效治疗妊娠期糖尿病^[3]。但单一使用地特胰岛素在治疗效率方面难以满足临床需求。中医治疗妊娠期糖尿病具有相对悠久的历史。从中医学角度来看,妊娠期糖尿病可纳入“消渴病”范畴,其关键病机在于阴亏,患者因消渴日久而

作者简介 郭玉玲(1981-),女,硕士在读,研究方向:中西医临床专业;通信作者:李忠廉,男,E-mail:lizhonglian1014@163.com。

致气阴耗损,故气血亏虚,加之阴阳失调、脉络闭阻和脾虚失调以及养胎等因素影响,使得气阴亏虚进一步加重^[4]。目前气阴两虚证妊娠期糖尿病在临床上较为常见,遵照辨证分型治疗原则,需从益气养阴和清热燥湿等方面着手治疗^[4]。有研究发现,黄芪辅助治疗妊娠期糖尿病,可有效改善胰岛素抵抗,提高血糖控制效果^[5]。但现阶段有关黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病的报道鲜少。故本研究选择气阴两虚证妊娠期糖尿病患者,探讨黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗的临床价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象 回顾性分析天津市中心妇产科医院2021年3月—2023年3月收治的60例气阴两虚证妊娠期糖尿病患者。根据治疗方案分为研究组和对照组,每组30例。研究组年龄25~36岁,平均年龄(30.50±2.14)岁,孕27~37周,平均(32.00±1.43)周,孕1~3次,平均(2.00±0.14)次,产0~2次,平均(1.01±0.13)次。对照组年龄24~36岁,平均年龄(28.00±1.34)岁,孕27~37周,平均(30.00±2.23)周,孕1~4次,平均(2.50±0.21)次,产0~2次,平均(1.11±0.15)次。两组患者一般资料可比较(均 $P>0.05$)。

1.2 纳入、排除及剔除标准 纳入标准:(1)符合西医妊娠期糖尿病诊断标准^[6]。(2)中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]确诊主症为口干舌燥、倦怠乏力和心悸失眠等,次症为气短懒言和多食易饥、舌偏红少苔、脉细数无力、便秘尿赤等,由两名主治医师联合诊断。(3)首次发病。(4)认知清晰,配合治疗。(5)单胎妊娠。(6)无药物过敏史。排除标准:(1)合并精神认知障碍者。(2)对本次研究药物有禁忌证者。(3)心肝肾及脑功能衰竭者。(4)伴严重代谢性疾病。(5)伴恶性肿瘤。(6)伴急性糖尿病并发症。(7)不适应长期服用黄芪者。剔除标准:主动要求退出研究者。

1.3 方法 对照组:采用诺和诺德(中国)制药有限公司提供的地特胰岛素(国药准字S20217003,3 mL:300 U),0.1~0.2 U/(kg·d)睡前皮下注射。治疗期间监测血糖变化,提供饮食和生活及运动指导。治疗持续到有分娩先兆时。

研究组:在地特胰岛素基础上增加黄芪(中国北京同仁堂)代茶饮,黄芪10 g为1剂,每日1剂,治疗持续到有分娩先兆时。

1.4 观察指标 (1)疗效:根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]评估疗效,以治疗前和有分娩先兆时的症候积分计算疗效指数。疗效指数降低 $\geq 70\%$,空腹血糖(FPG) <7.1 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PG) <8.3

mmol/L为显效;疗效指数降低30%~69%,FPG <8.3 mmol/L,2 h PG <10.0 mmol/L为有效;疗效指数降低 $<30\%$,FPG和2 h PG分别为 >8.3 mmol/L和10.0 mmol/L为无效。总有效率=(显效+有效)/ $n \times 100\%$ 。

(2)中医症候积分:根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]评估症候积分,分别取乏力和倦怠及气短烦热评估,计分0~4分,得分越高,症状负担越重。

(3)血糖指标:治疗前后(下同),采集空腹静脉血4 mL,以全自动生化分析仪测定FPG、2 hPG,以高效液相色谱法测定HbA1c。

(4)氧化应激指标:采用酶联免疫吸附试验法测定超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和总抗氧化能力(T-AOC)。

(5)炎症与生长因子:采用酶联免疫吸附试验法测定肝细胞生长因子(HGF)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

(6)妊娠结局:统计不良妊娠结局,包括胎膜早破、巨大儿及早产等。

(7)治疗安全性:统计两组治疗期间低血糖和荨麻疹发生情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS23.0分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验,计数资料以 n (%)表示,经 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 与对照组相比,研究组的临床疗效更高($P<0.05$),见表1。

表1 两组疗效对比[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总发生
研究组	30	11(36.67)	17(56.67)	2(6.66)	28(93.34)
对照组	30	10(33.33)	12(40.00)	8(26.67)	22(73.33)
χ^2					4.320
P					0.038

2.2 两组证候积分对比 治疗后,研究组的证候积分明显低于对照组(均 $P<0.05$),见表2。

表2 两组证候积分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	乏力		倦怠		气短烦热	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=30$)	3.14±0.23	1.22±0.12*	3.24±0.11	1.04±0.11*	3.24±0.15	1.11±0.15*
对照组 ($n=30$)	3.15±0.25	1.57±0.20*	3.25±0.14	1.58±0.16*	3.26±0.21	1.65±0.23*
t	0.161	8.219	0.308	15.233	0.424	10.771
P	0.873	0.000	0.760	0.000	0.673	0.000

注:与治疗前相比,* $P<0.05$

2.3 两组血糖指标对比 治疗后,研究组的 FPG、2 h PG 和 HbA1c 明显低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组血糖指标对比($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of blood glucose between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=30)	8.34±1.23	6.15±0.12*	9.10±1.23	7.11±0.23*	8.13±1.11	7.01±0.23*
对照组 (n=30)	8.31±1.32	6.56±0.33*	9.14±1.26	7.64±0.61*	8.15±1.23	7.51±0.33*
<i>t</i>	0.091	6.395	0.124	4.453	0.066	6.808
<i>P</i>	0.928	0.000	0.901	0.000	0.948	0.000

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;FPG:空腹血糖;2 h PG:餐后 2 h 血糖

2.4 两组氧化应激指标对比 治疗后,研究组的 SOD、CAT 和 T-AOC 明显高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s$, U/mL)

Tab.4 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$, U/mL)

组别	超氧化物歧化酶		过氧化氢酶		总抗氧化能力	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=30)	63.24±2.31	85.43±4.23*	70.23±4.23	97.65±6.22*	20.31±3.23	43.11±4.51*
对照组 (n=30)	63.21±2.11	76.54±5.34*	70.31±4.51	90.23±5.61*	20.34±3.11	39.65±4.14*
<i>t</i>	1.786	7.148	0.071	4.852	0.037	3.096
<i>P</i>	0.079	0.000	0.944	0.000	0.971	0.003

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$

2.5 两组炎症和生长因子对比 治疗后,研究组的 HGF 更高,IL-6 和 TNF- α 更低(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组炎症和生长因子对比($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab.5 Comparisons of inflammation and growth factors between the two groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	HGF		IL-6		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=30)	2.21±0.23	3.55±0.23*	29.34±2.19	16.34±1.11*	25.43±3.11	15.12±1.41*
对照组 (n=30)	2.22±0.11	3.01±0.21*	29.14±2.41	18.76±1.43*	25.41±3.16	18.76±2.55*
<i>t</i>	0.215	9.497	0.005	7.322	0.025	6.842
<i>P</i>	0.831	0.000	0.996	0.000	0.980	0.000

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;HGF:肝细胞生长因子;IL-6:白细胞介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α

2.6 两组妊娠结局对比 研究组的不良妊娠结局发生率明显低于对照组($P < 0.05$),见表 6。

表 6 两组妊娠结局对比[n(%)]

Tab.6 Comparison of pregnancy outcomes between the two groups [n(%)]

组别	例数	胎膜早破	巨大儿	早产	宫内窘迫	总发生
研究组	30	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	2(6.66)
对照组	30	3(10.00)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	8(26.67)
χ^2						4.320
<i>P</i>						0.038

2.7 两组治疗安全性对比 两组治疗安全性相当($P > 0.05$),见表 7。

表 7 两组治疗安全性对比[n(%)]

Tab.7 Comparison of treatment safety between the two groups[n(%)]

组别	例数	低血糖	荨麻疹	发热	总发生
研究组	30	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	5(16.67)
对照组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)
χ^2					0.131
<i>P</i>					0.718

3 讨论

随着二胎和二胎政策的开放,生育观念、生活方式及环境的变化,高龄妊娠群体数量逐年增加,妊娠期糖尿病在我国有较为严峻的流行趋势。积极控制血糖,确保妊娠进程顺利,为现阶段临床针对该病的主流干预策略^[6]。良好的血糖控制是延缓病情进展,降低母婴不良围产结局发生率的关键^[7]。单一或者联合胰岛素以及降糖药物等治疗方案均可降低妊娠期糖尿病血糖水平^[8],但存在一定的用药风险,易引发低血糖或者过敏等不良事件,增加患者的身心负担。近年来,中医辅助治疗妊娠期糖尿病逐步成为临床研究热点。

妊娠期糖尿病属于中医“消渴”范畴,即妊娠期消渴。气阴两虚证妊娠期糖尿病以阴亏、气滞和痰饮为主要表现,属于燥热为标、阴虚为本之证,病位在心、肝肾及脾,以气虚和阴虚为病性^[9]。遵循“补其不足为本,泻其有余治标”治疗原则,应为患者提供有利于益气养阴和清热生津的治疗干预。黄芪性温、味甘,归肺经和脾经,具有补气升阳和固表止汗等诸多药效^[9]。本次研究发现,研究组的临床疗效更高,患者的中医证候积分更低($P < 0.05$),说明黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗,可有效提高临床疗效,减轻患者症状。分析原因在于,地特胰岛素属于长效胰岛素类似物,可通过去除人胰岛素 b 链第 30 位上的苏氨酸,结合 14 碳脂肪酸,并与白蛋白进行可逆结合来逐步降低血糖^[10]。地特胰岛素可发挥稳定的降糖效果,帮助改善血糖代谢紊乱,调节血糖表达水平。增加黄芪代茶饮治疗,黄芪中富含的多种活性物质,如黄芪多糖可改善机体对葡萄糖的摄取和利用,水提取物则含有大量 α -葡萄糖苷酶抑制剂成分,可明显抑制 α -葡萄糖苷酶生物活性,进而干扰食物中双糖、多糖等物质的吸收过程,以此来发挥调节糖代谢和降低血糖等诸多作用。研究组的 FPG、2 h PG 及 HbA1c 更低(均 $P < 0.05$),说明黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗,可提高血糖控制效果,降低升高的血糖。这与杨石芳等^[11]研究结论相符。分析原因为:黄芪中的黄芪多糖,可改善胰岛素

抵抗,增加胰岛素的敏感性,促进胰岛素分泌,提高组织对葡萄糖的利用率,而结合地特胰岛素,二者协作更利于调节糖代谢紊乱。

报道指出,妊娠期糖尿病的慢性炎症反应由 Th17/Treg 以及其相关细胞因子介导引起,机体炎症机制失衡可参与妊娠期糖尿病的发生和进展,且由炎症反应导致的轻度慢性损害状态与患者糖耐量异常的损害程度具有相关性。机体高血糖可升高糖基化血红蛋白,刺激并产生大量的自由基,降低超氧化物歧化酶并增加脂质过氧化物,促使自由基与低密度脂蛋白发生氧化反应,加剧血管内皮损伤,造成微血管病变,促进妊娠期糖尿病的进展^[12]。SOD、CAT、T-AOC 水平降低,意味着机体抗氧化防御系统失衡,氧自由基清除能力被削弱,糖代谢紊乱进一步加重。本研究组的 SOD、CAT、T-AOC 更高,IL-6、TNF- α 明显更低(均 $P<0.05$),说明黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗,可改善机体氧化应激状态,降低炎症因子表达。黄芪富含多糖类和黄酮类等诸多化学物质,其中的黄芪多糖可以增强机体的抗氧化能力,发挥体内过多氧自由基清除作用,利于减轻氧化应激反应,提高 SOD、CAT、T-AOC 水平^[12]。此外,黄芪多糖类和黄酮类物质可以抑制炎症介质的产生和释放,减轻炎症反应^[13]。机体炎症反应降低,抗氧化能力得到增强,糖耐量异常的损害程度减轻,有利于保护微小血管,改善胰岛功能紊乱。HGF 属于酸性蛋白质,可与肝素结合,对胰岛 β 细胞增殖分化具有显著的保护作用,可参与胰岛素抵抗和血糖控制过程^[14]。报道指出,HGF 主要促进胰岛素受体表达和转运,提高胰岛素敏感性,调节胰岛素抵抗^[15]。本研究发现研究组的 HGF 更高,说明黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗,可显著提高 HGF 水平,改善患者病情及预后结局。黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗,前者可增加胰岛素受体底物活性,促进葡萄糖顺利运转和胰岛素分泌,后者能与胰岛素受体结合,参与胰岛素代谢调控,二者结合,可提高血葡萄糖的利用效率,增加 HGF 表达。

另外,本研究组的不良妊娠结局发生率更低($P<0.05$),说明黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病,可有效改善患者预后结局。地特胰岛素作用持续时间较长,可持续稳定地降低和控制血糖。中医学认为,黄芪可补气固表、益气生津,清热燥湿,有效改善阴亏气滞^[16]。现代药理学指出,黄芪可抑制多种炎症反应,有效减轻胰岛细胞损伤,修复胰岛细胞,增加机体葡萄糖的利用效率,同时发挥抗氧化应激等作用,利于早日降低和控制血糖,改善症状和不良妊娠结局^[17]。两组治疗

安全性相当,说明黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病具有较高安全性,分析原因与黄芪代茶饮药性性温,用药安全性较好有关。

综上,黄芪代茶饮联合地特胰岛素治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病,临床价值显著,可稳定病情,减轻症状,改善妊娠结局。但本次研究样本较少,所得结论仍待后续扩充样本进一步验证和探讨。

参考文献:

- [1] 刘硕嘉.妊娠期糖尿病发病高危因素及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(11):2612-2614.
- [2] CHATZAKIS C,CAVORETTO P,SOTIRIADIS A.Gestational diabetes mellitus pharmacological prevention and treatment[J]. Curr Pharm Des,2021,27(36):3833-3840.
- [3] 何文慧,刘凤伟,秦业强,等.门冬胰岛素、地特胰岛素、甘精胰岛素分别联合二甲双胍对糖尿病孕妇妊娠结局的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(23):4584-4589.
- [4] 苑程鲲,王萌影,彭丽敏,等.中医治疗妊娠期糖尿病的探究[J].中医药学报,2022,50(8):13-16.
- [5] 丁静,何学素,肖琳,等.黄芪四君子汤辅助治疗对肥胖伴妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗及妊娠结局的影响[J].四川中医,2022,40(12):150-153.
- [6] 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.
- [7] 韩宁,赵红阳,徐冬梅,等.妊娠期糖尿病孕妇血糖控制状况与围产结局的关系[J].郑州大学学报(医学版),2022,57(3):387-391.
- [8] WANG X,LIU W,CHEN H,CHEN Q. Comparison of insulin, metformin, and glyburide on perinatal complications of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Obstet Invest,2021,86(3):218-230.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:378-379,388-389.
- [10] DONG Z Y, FANG J H, ZHANG J F. Efficacy and tolerability of insulin degludec versus other long-acting basal insulin analogues in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Ther,2022,44(11):1520-1533.
- [11] 杨石芳,李季滨,陈艳珺,等.黄芪麦冬汤对妊娠期糖尿病患者外周血清氧化相关物质的影响及其临床疗效评估[J].河北中医药学报,2021,36(2):17-21,25.
- [12] 王夏伊,程蔚蔚.氧化应激信号通路在妊娠期糖尿病中的作用[J].中国实用妇科与产科杂志,2023,39(8):849-853.
- [13] 刘颖,张金莲,邓亚羚,等.黄芪多糖提取、分离纯化及其药理作用研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(10):6035-6038.
- [14] 冷玉琳,谢子妍,高泓,等.从“脾主运化”探讨中医药调节糖尿病胰岛细胞命运的作用机制[J].中医学杂志,2022,63(16):1520-1524.
- [15] 黄好,贾虹,王晓霜,等.妊娠期糖尿病患者胎盘组织中 miRNA-508-3p 和 HGF 表达水平及其对滋养细胞胰岛素抵抗的影响[J].吉林大学学报(医学版),2021,47(1):187-195.
- [16] 向璐,张巧艳,赵琦明,等.黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J].中草药,2022,53(7):2196-2213.
- [17] 田崇梅,傅利萍,夏道宗.基于网络药理学和细胞生物学研究黄芪治疗糖尿病肾病的作用机制[J].中国药理学杂志,2022,57(1):52-61.

(2024-03-29 收稿)