

双歧杆菌四联活菌辅助治疗新诊断 2 型糖尿病疗效观察

云新蕾

(河南中医药大学第三附属医院内科 郑州 450008)

摘要:目的:探究双歧杆菌四联活菌+生物合成人胰岛素+甘精胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病(T₂DM)患者的临床疗效。方法:选取 2019 年 2 月~2020 年 2 月收治的 90 例新诊断 T₂DM 患者,按照随机数字表法分为观察组、对照组各 45 例。对照组给予生物合成人胰岛素+甘精胰岛素治疗,观察组于对照组基础上加用双歧杆菌四联活菌。对比两组疗效、血糖控制、β 细胞功能水平、血清炎症介质水平及氧化应激指标[晚期氧化蛋白产物(AOPP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)]水平。结果:观察组总有效率 95.56%明显高于对照组 80.00%($P<0.05$);治疗后,两组 HbA_{1c}、FBG、2 h PG、TNF-α、IL-6、hs-CRP、AOPP 水平较治疗前均有降低,HOMA-β、GSH-PX 较治疗前均有提高,且观察组改善幅度大于对照组($P<0.05$)。结论:双歧杆菌四联活菌+生物合成人胰岛素+甘精胰岛素治疗新诊断 T₂DM 患者疗效肯定,可有效控制血糖,减轻炎症反应及氧化应激反应。

关键词:2 型糖尿病;生物合成人胰岛素;甘精胰岛素;双歧杆菌四联活菌;空腹血糖

中图分类号:R587.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.15.009

新诊断 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T₂DM) 为常见代谢紊乱综合征,发病特点为高血糖、β 细胞功能缺陷、胰岛素抵抗等,属进展性内分泌疾病,若未及时治疗易引发心血管事件。目前,注射胰岛素类似物为临床治疗 T₂DM 的常见方案,通过改善生理性胰岛素分泌促进病情恢复。相关研究显示,肠道双歧杆菌与 T₂DM 病情进展联系密切,可能引发炎症反应^[1]。双歧杆菌四联活菌可改善肠黏膜微生物状态,有助于抑制内毒素血症。本研究选取我院收治的新诊断 T₂DM 患者为研究对象,旨在研究双歧杆菌四联活菌+生物合成人胰岛素+甘精胰岛素的临床疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月~2020 年 2 月我院收治的 90 例新诊断 T₂DM 患者,按照随机数字表法分为观察组、对照组各 45 例。对照组男 24 例,女 21 例;年龄 36~64 岁,平均年龄(49.62±5.85)岁;病程 2~8 年,平均病程(5.24±1.08)年。观察组男 27 例,女 18 例;年龄 38~65 岁,平均年龄(50.84±6.37)岁;病程 2~9 年,平均病程(5.57±1.29)年。两组基线资料对比无显著差异($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审批通过。

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:符合 T₂DM 相关诊断标准^[2];首次确诊;近 2 个月未接受益生菌、抗生素等相关治疗;患者及家属均知情了解本研究并当面签署知情同意书。(2)排除标准:除 T₂DM 外其他类型糖尿病;伴有慢性胃肠道病变;存在糖尿病急慢性并发症;存在肝、肾、心等严重器质性病变;对本研究所用药物存在禁忌证。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予生物合成人胰岛素注射液(国

药准字 J20180012)+甘精胰岛素注射液(国药准字 J20140052)治疗。每晚睡前给予甘精胰岛素,初始剂量为 0.2 U/(kg·d),皮下注射 1 次;餐前 0.5 h 注射生物合成人胰岛素,初始剂量为 0.5 IU/(kg·d),3 次/d。监测餐前血糖,按照血糖调节用药剂量,待血糖达标(空腹血糖 4.4~6.0 mmol/L)后维持用量,持续治疗 3 个月。

1.3.2 观察组 于对照组基础上加用双歧杆菌四联活菌片(国药准字 S20060010),1.5 g/次,温水服用,3 次/d,生物合成人胰岛素、甘精胰岛素剂量用法同对照组,持续治疗 3 个月。

1.4 观察指标 (1)两组临床疗效对比。(2)对比治疗前后两组血糖控制及 β 细胞功能水平,收集患者 3 ml 空腹静脉血,检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)水平,通过稳态模型计算 β 细胞功能,即 $HOMA-β=20 \times FIns / (FBG - 3.5)$ 。(3)对比治疗前后两组血清炎症介质,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。(4)对比治疗前后两组氧化应激指标,包括晚期氧化蛋白产物(AOPP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平。

1.5 疗效判定标准 治疗后 FBG 水平控制在 4.4~8.0 mmol/L 为显著进步;FBG 水平下降>40%为进步;FBG 水平下降 20%~40%为好转;FBG 水平下降<20%为无效。将显著进步、进步、好转计入总有效。

1.6 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以%表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 观察组总有效率 95.56%明显

高于对照组 80.00% ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效对比[例(%)]

组别	n	显著进步	进步	好转	无效	总有效
观察组	45	18(40.00)	20(44.44)	5(11.11)	2(4.44)	43(95.56)
对照组	45	10(22.22)	17(37.78)	9(20.00)	9(20.00)	36(80.00)
χ^2						5.075
P						0.024

2.2 两组血糖控制及 β 细胞功能对比 治疗后, 两组 HbA1c、FBG、2 h PG 较治疗前均有降低, HOMA- β 较治疗前均有提高, 且观察组改善幅度大于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血糖控制及 β 细胞功能对比($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HOMA- β
治疗前	观察组	45	9.76 $\pm$ 1.15	8.57 $\pm$ 1.19	11.37 $\pm$ 1.12	36.96 $\pm$ 4.57
	对照组	45	9.69 $\pm$ 1.28	8.48 $\pm$ 1.17	11.76 $\pm$ 1.39	37.14 $\pm$ 4.50
	t		0.273	0.362	1.466	0.188
	P		0.786	0.718	0.146	0.851
治疗后	观察组	45	6.73 $\pm$ 0.88	5.79 $\pm$ 0.61	8.41 $\pm$ 1.20	51.86 $\pm$ 5.28
	对照组	45	7.41 $\pm$ 0.94	6.51 $\pm$ 0.75	9.47 $\pm$ 0.73	44.79 $\pm$ 4.78
	t		3.543	4.996	5.062	6.659
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组血清炎症介质水平对比 治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均较治疗前显著降低, 且观察组降低幅度大于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清炎症介质水平对比($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	TNF- α (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)
治疗前	观察组	45	34.73 $\pm$ 5.15	87.23 $\pm$ 13.64	4.82 $\pm$ 0.87
	对照组	45	35.23 $\pm$ 5.36	88.13 $\pm$ 14.36	4.79 $\pm$ 0.80
	t		0.451	0.305	0.170
	P		0.653	0.761	0.865
治疗后	观察组	45	18.54 $\pm$ 3.02	50.68 $\pm$ 9.43	2.67 $\pm$ 0.48
	对照组	45	26.83 $\pm$ 4.11	67.62 $\pm$ 11.57	3.22 $\pm$ 0.51
	t		10.904	7.613	5.268
	P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组血清氧化应激指标水平对比 治疗后, 两组血清 AOPP 水平较治疗前明显降低, GSH-PX 水平较治疗前明显提高, 且观察组改善幅度大于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清氧化应激指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AOPP (μ mol/L)		GSH-PX (μ g/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	69.73 $\pm$ 12.95	38.37 $\pm$ 8.17	136.48 $\pm$ 21.45	248.61 $\pm$ 40.43
对照组	45	70.33 $\pm$ 13.28	51.26 $\pm$ 10.53	134.67 $\pm$ 24.83	204.57 $\pm$ 38.12
t		0.217	6.488	0.370	5.317
P		0.829	<0.001	0.712	<0.001

3 讨论

T₂DM 属慢性低度炎症, T₂DM 患者通常伴有氧化应激反应异常。氧化应激提高会损害胰岛 β 细胞, 引发胰岛素抵抗, 加剧 T₂DM 病情。因此抑制炎症介质及氧化应激反应对 T₂DM 患者治疗具有重要作用。T₂DM 发病机制复杂, 相关报道指出, 肠道双歧杆菌与 T₂DM 病情进展联系密切, 近年来肠道菌

群亦为 T₂DM 发病机制研究方向^[3]。

生物合成人胰岛素为传统中、长效胰岛素, 可模拟人体胰岛素分泌模式, 但易引发低血糖现象, 且生物合成人胰岛素药效持续时间短, 用量较大。甘精胰岛素为长效胰岛素, 通过改变胰岛素理化性质及分子结构, 形成皮下微沉淀, 减缓肌体吸收速度, 进而发挥持久、平缓的作用, 与人体生理性胰岛素分泌模式相似, 可有效控制血糖, 低血糖发生率较低^[4]。双歧杆菌四联活菌是结合需氧菌与厌氧菌的方法制成的复方微生态制剂, 包含嗜酸乳杆菌、蜡样芽孢杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌等有益菌成分, 其中嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌可在人体胃肠道形成生物屏障, 蜡样芽孢杆菌可定植于胃肠道并消耗氧气, 为嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等厌氧菌营造生长、繁殖的适宜环境, 重建菌群平衡, 发挥保护胃肠道、调节血糖代谢紊乱的作用。双歧杆菌四联活菌中的有益菌附着于肠壁并增殖, 促进生理性细胞生长, 以此提高肠黏膜抵抗力, 抵制肠道致病菌, 维持肠道正常蠕动; 同时, 双歧杆菌四联活菌可降低炎症介质分泌以减轻炎症反应, 促使肠道通透性下降, 胰岛素敏感性增强, 抑制氧化应激^[5]。相关研究显示, 双歧杆菌四联活菌可一定程度改善 HOMA- β 、FBG、HbA1c 等血清指标, 有助于调节胰岛素敏感性, 进而改善血糖代谢, 达到血糖控制的目的^[6]。本研究结果显示, 观察组总有效率显著高于对照组, 治疗后观察组血糖控制、 β 细胞功能及血清 AOPP、GSH-PX 水平改善幅度大于对照组 ($P<0.05$), 提示双歧杆菌四联活菌 + 生物合成人胰岛素 + 甘精胰岛素治疗新诊断 T₂DM 患者的疗效显著。

炎症介质水平与 T₂DM 中的胰岛素抵抗关系密切, 其中 IL-6、TNF- α 会加重炎症反应, 损坏胰岛 β 细胞, 引起胰岛素抵抗; hs-CRP 可引发血管壁慢性炎症^[7]。本研究结果显示, 治疗后观察组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平降低幅度大于对照组 ($P<0.05$), 提示双歧杆菌四联活菌 + 生物合成人胰岛素 + 甘精胰岛素治疗新诊断 T₂DM 可改善患者炎症反应, 促进病情恢复。

综上所述, 双歧杆菌四联活菌 + 生物合成人胰岛素 + 甘精胰岛素治疗新诊断 T₂DM 患者的疗效肯定, 可有效控制血糖、 β 细胞功能水平, 改善炎症反应及氧化应激反应。

参考文献

[1]刘纳奇,陈毅光,李雯翀,等.2 型糖尿病患者肠道菌群的变化及其与代谢指标的关系[J].实用医学杂志,2019,35(20):3208-3213.
[2]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病(下转第 72 页)

2.2 两组炎症介质指标对比 两组治疗前血清 IL-8、IL-6 水平对比无显著差异 ($P>0.05$)；治疗后联合组血清 IL-8、IL-6 水平较常规组低 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组炎症介质指标对比 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	30	10.06± 2.56	3.14± 0.89*	198.16± 12.54	70.81± 6.35*
常规组	30	9.35± 2.43	5.06± 1.13*	194.12± 13.12	95.42± 7.44*
t		1.102	7.311	1.219	13.781
P		0.275	<0.001	0.228	<0.001

2.3 两组疗效对比 联合组总有效率 96.67%较常规组 73.33%高 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组疗效对比[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	30	18 (60.00)	11 (36.67)	1 (3.33)	29 (96.67)
常规组	30	10 (33.33)	12 (40.00)	8 (26.67)	22 (73.33)
χ^2					4.706
P					0.030

注：与同组治疗前对比，* $P<0.05$ 。

3 讨论

CGN 为肾小球疾病，早期临床症状不明显，易被患者忽略，大多数患者确诊时，肾脏受损程度已相对严重，严重影响患者生活质量^[5]。目前临床针对 CGN 治疗多以控制蛋白尿、血压、血尿、水肿等为主，常用药物如厄贝沙坦等，虽能于一定程度缓解患者病情，但单独用药，整体效果不尽理想。

中医学认为，CGN 属“虚劳、水肿、腰痛”等范畴，病机以正气亏虚为本，湿浊停滞、瘀血为标，肾为先天之本，肾虚则水湿内生，气化失常，脾为后天之本，脾虚则湿浊内生、运化失司，脾肾气虚、血行不畅则成瘀，故主张以祛瘀活血、疏经通络、清热利湿为主要治疗原则^[6]。雷公藤多苷是从卫矛科植物雷公藤根提取精制而成，具有舒筋活血、清热解毒、祛风通络等功效。现代药理研究显示，雷公藤多苷具有显著增强机体免疫抑制和免疫调节、抗炎、抗肿瘤的效果^[7]。本研究将雷公藤多苷与厄贝沙坦联合应用于 CGN 患者治疗当中，联合组总有效率 96.67%较常规组 73.33%高，治疗后血清 SCr、24 h Upro、BUN 水平较

常规组低 ($P<0.05$)，由此可见，雷公藤多苷辅助治疗 CGN 可进一步提高疗效，改善患者肾功能。原因分析为雷公藤多苷可有效抑制肾脏系膜细胞增生，减少免疫复合物于肾小球内沉积，发挥显著免疫调节作用，同时还可延缓肾间质及肾小球纤维化，促使活化淋巴细胞凋亡，从而有效减少尿蛋白，提高肾小球滤过率，达到改善肾功能效果。

另有研究发现，血清 IL-6、IL-8 可参与 CGN 发生、发展，当机体肾小球系膜细胞遭受损伤时，可致使 IL-6 大量分泌，从而引发免疫功能障碍；当肾小球上皮细胞遭受损伤时，可致使大量 IL-8 产生，加重炎症反应^[8]。故下调血清 IL-6、IL-8 水平对减轻炎症反应、保护肾小球具有积极意义。本研究数据显示，治疗后联合组血清 IL-8、IL-6 水平较常规组低 ($P<0.05$)，由此可见，在厄贝沙坦治疗 CGN 基础上，联合应用雷公藤多苷可有效缓解炎症反应。但具体作用机制尚不清楚，可作为后期研究重点，作进一步分析。

综上所述，雷公藤多苷辅助治疗 CGN 可进一步提高疗效，改善患者肾功能，缓解炎症反应。

参考文献

[1]刘琴,王红蕾,邓康平,等.贝那普利联合黄葵对慢性肾小球肾炎的治疗效果及安全性评价[J].陕西医学杂志,2018,47(1):96-98,110.
[2]梁丽薇,赵晶凤,李亚静,等.百令胶囊联合厄贝沙坦治疗 CGN 的疗效研究[J].重庆医学,2021,50(4):595-598.
[3]温旭,杨秀炜,赵涛,等.隔姜灸联合补肾健脾方治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J].针灸临床杂志,2018,34(5):1-4.
[4]曾彩虹.梅奥诊所 / 肾脏病理学会关于肾小球肾炎病理分类、诊断及报告共识[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(3):261-268.
[5]侯睿,胡炜,董佩,等.环磷酰胺治疗慢性肾小球肾炎疗效及其对血清 MMP-2、肾组织 PLA2R1 水平的影响[J].疑难病杂志,2018,17(2):161-164.
[6]杨敬,郑劲,钟锦,等.补肾清利活血汤对慢性肾小球肾炎患者肾功能及炎症状态的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(2):153-155,190.
[7]何康婧,高增平,尹丽梅,等.雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(1):196-204.
[8]孟春萍,王志伟.补肾祛瘀活血汤辅助治疗慢性肾小球肾炎对患者血清炎症因子及细胞免疫功能的影响[J].中国预防医学杂志,2020,21(3):262-266.

(收稿日期：2021-03-05)

(上接第 19 页)防治指南(2013 年版)[J].中华内分泌代谢杂志, 2014,30(8):893-942.

[3]陈诚,雷涛,沙雯君,等.双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗 2 型糖尿病对患者肠道菌群及血糖的影响[J].海南医学,2020,31(18):2330-2333.
[4]徐向宇,何再明.甘精胰岛素与中效人胰岛素治疗老年 2 型糖尿病的效果评价[J].当代医学,2020,26(36):94-96.
[5]连明珠,陈琰,赵莹,等.双歧杆菌四联活菌片对初诊超重 2 型糖尿

病患者糖脂代谢和 Toll 样受体 4 的影响[J].临床与病理杂志,2020,40(8):1967-1972.

[6]刘东宏,索有梅.双歧杆菌四联活菌片治疗 2 型糖尿病便秘 45 例临床观察[J].中国肛肠病杂志,2019,39(9):36-37.
[7]吴晓晔.双歧杆菌四联活菌片辅助治疗对新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子及氧化应激指标水平的调节作用[J].中国微生态学杂志,2020,32(6):66-69.

(收稿日期：2021-04-20)