

临床研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.02.009

苗药糖宁通络片治疗糖尿病前期患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验

赵能江¹, 李津¹, 夏文², 张智海¹, 袁乔英³, 杨娟⁴, 陈杰⁵, 杨倩⁶, 王世东⁷, 孙新宇⁸, 王秀阁⁹, 周玉森¹⁰, 钱锐¹¹, 赵进东¹², 田国庆¹³, 陆灏¹⁴, 黄延芹¹⁵, 杨叔禹[✉]

1. 厦门大学附属第一医院, 福建省厦门市思明区镇海路 55 号, 361003; 2. 贵州百灵企业集团制药股份有限公司; 3. 云南省滇南中心医院; 4. 贵州中医药大学第二附属医院; 5. 扬州市中医院; 6. 河北省中医院; 7. 北京中医药大学东直门医院; 8. 河南省中医院; 9. 长春中医药大学附属医院; 10. 亳州市人民医院; 11. 云南省中医医院; 12. 安徽中医药大学第一附属医院; 13. 北京协和医院; 14. 上海中医药大学附属曙光医院; 15. 山东中医药大学附属医院

[摘要] **目的** 观察苗药糖宁通络片治疗糖尿病前期患者的有效性和安全性, 为糖尿病早期干预提供依据。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照的试验设计, 纳入全国 14 家医院 180 例糖尿病前期患者, 分为糖宁通络组与安慰剂组各 90 例。糖宁通络组采用糖宁通络片+生活方式干预, 安慰剂组给与安慰剂+生活方式干预, 两组疗程均为 12 周。治疗后观察主要疗效指标 (从首次用药开始 12 周内进展为 2 型糖尿病的发病率)、次要疗效指标 [包括治疗前后体重、体重指数 (BMI)、腰臀比、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (UA)、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、0~120 分血糖曲线下面积 ($AUC_{0-120\text{ min}}$)] ; 评价肝肾功能等安全性指标; 采用多因素 Logistic 回归分析和多元线性回归分析评价糖宁通络片对各结局指标的影响; 并根据 BMI 进行探索性亚组分析。**结果** 糖宁通络组和安慰剂组分别有 85 例和 79 例完成研究。治疗 3 个月后, 糖宁通络组和安慰剂组 2 型糖尿病发病率分别为 4.71% (4/85) 和 13.92% (11/79), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析提示, 糖宁通络片能降低糖尿病发生风险 74.4% [$OR=0.256$, 95% CI (0.066, 0.812), $P<0.05$]。两组患者次要疗效指标及安全性指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。亚组分析显示, 在 $BMI<24\text{ kg/m}^2$ 亚组患者中, 糖宁通络组的 FPG 和 $AUC_{0-120\text{ min}}$ 较安慰剂组降低 ($P<0.05$)。**结论** 糖宁通络片可降低糖尿病前期患者进展为 2 型糖尿病的发病率, 具有较好的安全性, 且在 $BMI<24\text{ kg/m}^2$ 的患者中降糖效果更佳。

[关键词] 糖尿病前期; 2 型糖尿病; 糖宁通络片; 苗药; 随机对照试验

糖尿病前期是介于血糖正常和糖尿病之间的阶段, 包括空腹血糖受损 (IFG)、糖耐量受损 (IGT) 及其联合状态^[1]。研究发现, 高达 50% 的糖尿病前期患者在 5 年内可能发展为糖尿病^[2], 因此糖尿病前期的早期干预刻不容缓。尽管二甲双胍和阿卡波糖等药对糖尿病前期有效, 但长期服用有胃肠道反应等副作用^[3]。苗药糖宁通络片由科天罗曲、山

银花等苗药组成, 具有生津止渴、清热活血等功效, 被用于糖尿病及并发症的辅助治疗。前期动物实验亦显示, 糖宁通络片具有降血糖、改善胰岛素抵抗等作用^[4-5]。因此, 本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的试验设计, 纳入糖尿病前期患者, 采用苗药糖宁通络片进行干预, 验证该药在糖尿病前期的临床疗效及其安全性, 为糖尿病早期干预提供依据。本研究方案在美国临床试验注册中心 (Clinical-Trials.gov) 注册 (临床试验注册号: NCT05126251), 并得到了牵头单位厦门大学附属第一医院临床研究伦理委员会批准 [2021 科伦审字 (015) 号]。

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项 (GZY-KJS-2021-006); 厦门市扶持中医药发展专项 (XWZY-2023-0606, XWZY-2025-0602)

✉ 通讯作者: xmyangshuyu@xmu.edu.cn

1 临床资料

1.1 诊断标准

糖尿病前期诊断标准参照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）》^[6]：空腹血糖（FPG）5.6~6.9 mmol/L，或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖（OGTT 2hPG）7.8~11.0 mmol/L，或糖化血红蛋白（HbA1c）5.7%~6.4%；以上3项指标满足2项即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述糖尿病前期诊断标准；2) 年龄18~70岁；3) 自愿参加试验并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 1型或2型糖尿病史；2) 筛查前1个月内曾规律服用影响血糖的药物如降糖药、糖皮质激素、甲状腺激素等；3) 合并恶性肿瘤、各脏器功能严重衰竭等严重疾病；4) 合并各种可能严重影响受试者参与本试验的疾病，如精神病、严重运动系统异常等；5) 丙氨酸氨基转移酶（ALT）或门冬氨酸氨基转移酶（AST）>正常值上限2.5倍，或肌酐>1.5 mg/dl；6) 对试验药物或其成分过敏；7) 妊娠或哺乳期妇女，或研究期间至末次给药后3个月内有妊娠计划的女性；8) 研究者认为不宜纳入本试验。

1.4 剔除标准

1) 试验过程中受试者1周内2次血糖过高〔即空腹血糖（指尖或静脉）≥10.0 mmol/L〕或过低〔即任意时间点血糖（指尖或静脉）≤2.8 mmol/L〕；2) 研究过程中因病情需要服用可能影响血糖的药物；3) 被诊断各种可能严重影响受试者参与本试验的疾病；4) 临床泄盲或紧急揭盲；5) 服药依从性<80%或>120%。

1.5 一般资料

于2021年11月1日至2023年9月30日在全国14家三级甲等医院招募符合纳排标准的糖尿病前期患者180例。其中厦门大学附属第一医院24例，云南省滇南中心医院20例，贵州中医药大学第二附属医院20例，扬州市中医院18例，河北省中医院20例，北京中医药大学东直门医院16例，河南省中医院12例，长春中医药大学附属医院12例，亳州市人民医院12例，云南省中医医院6例，安徽中医药大学第一附属医院5例，北京协和医院5例，上海中医药大学附属曙光医院5例，山东中医药大学附属医院5例。表1示，两组患者的基线特征比较差异均无统计学意义（*P*>0.05）。

2 方法

本研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究设计。所有研究人员均为从事糖尿病防

表1 两组糖尿病前期患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups of patients with prediabetes

指标	糖宁通络组（90例）	安慰剂组（90例）	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别（女/男）/例	44/46	40/50	0.36	0.552
BMI<24 kg·m ⁻² /例（%）	21（22.33）	33（36.67）	3.81	0.051
年龄/岁， $\bar{x}\pm s$	50.84±10.30	51.81±11.51	0.59	0.553
体重/kg， $\bar{x}\pm s$	71.47±11.50	68.35±13.36	-1.68	0.095
BMI/kg·m ⁻² ， $\bar{x}\pm s$	26.30±3.69	25.58±4.52	-1.17	0.245
腰围/cm， $\bar{x}\pm s$	90.29±11.42	88.18±13.75	-1.12	0.264
臀围/cm， $\bar{x}\pm s$	98.17±8.12	97.49±9.26	-0.52	0.605
腰臀比/ $\bar{x}\pm s$	0.92±0.09	0.91±0.11	-1.12	0.265
FPG/mmol·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	5.95±0.57	6.02±0.47	0.87	0.386
2hPG/mmol·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	8.80±1.66	8.67±1.68	-0.55	0.584
HbA1c/%， $\bar{x}\pm s$	5.85±0.38	5.91±0.39	0.96	0.340
HOMA-IR/ $\bar{x}\pm s$	2.70±4.03	2.54±3.80	-0.28	0.783
AUC _{0~120 min} /mmol·L ⁻¹ ·min， $\bar{x}\pm s$	1055.18±171.92	1060.70±175.53	0.21	0.831
TG/mmol·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	1.72±0.93	1.81±1.37	0.55	0.582
LDL-C/mmol·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	1.31±0.32	1.35±0.53	0.57	0.569
UA/μmol·L ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	344.61±90.98	359.35±89.77	1.09	0.275
UACR/mg·mmol ⁻¹ ， $\bar{x}\pm s$	6.89±13.72	17.38±77.36	1.27	0.207

注：BMI，体重指数；FPG，空腹血糖；2hPG，餐后2小时血糖；HbA1c，糖化血红蛋白；HOMA-IR，胰岛素抵抗指数；AUC_{0~120 min}，0~120分血糖曲线下面积；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；UA，尿酸；UACR，尿白蛋白/肌酐比值。

治管理的专业人员,并在研究开始前接受了全面的方案培训。

2.1 样本量计算

本研究主要结局为糖尿病前期患者 12 周治疗后的 2 型糖尿病发病率,参考相关研究^[7],设定糖宁通络组发生率为 0.05,安慰剂组发生率为 0.19,双侧 $\alpha=0.05$,把握度为 0.8,两组样本量比值为 1:1,大约每组样本量为 81 例。考虑 10% 失访以及拒访的情况,最终每组需要样本量为 90 例,总计纳入样本量为 180 例。

2.2 随机和盲法

采用区组随机化方法,二级盲法的双盲设计,第一级为各随机号(药物编号)所对应的组别编号(A和B),第二级为两组对应的药物(糖宁通络组、安慰剂组)。随机序列由统计单位使用 SAS 9.4 按区组随机化方法(1:1,设定区组大小)生成,盲底单独密封,一式二份。

2.3 治疗方法

所有患者均接受了持续的生活方式干预,根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》^[6],进行饮食、运动等指导。

糖宁通络组:给予糖宁通络片(每片 0.4 g,主要成分包含科罗罗曲、车前草、仙鹤草、山银花等,贵州百灵企业集团制药股份有限公司生产,批号:20211012),每次 4 片,每日 3 次,饭后约 30 min 服用。

安慰剂组:给予糖宁通络片模拟剂(每片 0.4 g,由微晶纤维素、预胶化淀粉、硬脂酸镁、可可棕、苦味剂、薄膜包衣预混剂等组成,贵州百灵企业集团制药股份有限公司生产,批号:20211101)在外形、颜色、气味等与试验药糖宁通络片一致,服用剂量、疗程与糖宁通络片一致。

两组疗程均为 12 周。

2.4 观察指标及方法

2.4.1 主要疗效指标 两组糖尿病前期患者在干预开始的 12 周内进展为 2 型糖尿病(T2DM)的发病率。T2DM 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[6]:典型糖尿病症状加上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;或加上 FPG ≥ 7.0 mmol/L;或加上 OGTT 2hPG ≥ 11.1 mmol/L;或加上 HbA1c $\geq 6.5\%$ 。无糖尿病典型症状者,需改日复查确认。

2.4.2 次要疗效指标 包括干预前后体重、体重指数(BMI)、腰臀比、FPG、2hPG、HbA1c、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)的变化。

分别于治疗前后各采集两组患者晨起空腹及餐后 2 h 肘静脉血,采用全自动生化分析仪检测。并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、0~120 分血糖曲线下面积(AUC_{0~120 min})^[8]。

2.4.3 安全性指标 包括不良事件和严重不良事件的发生率。

2.4.4 疗效影响因素分析 采用 Logistic 回归分析糖宁通络片治疗对糖尿病发生情况、不良反应与严重不良反应发生情况的影响,采用多元线性回归分析评价糖宁通络片治疗对体重、BMI 等指标变化(治疗前后差值)的影响。分别采用不校正的方法和将年龄、性别和 BMI 作为协变量带入回归模型以校正两组患者性别、年龄、BMI 差异可能对结果分析产生的影响的方法进行统计分析,并对校正后数据按照 BMI(<24 kg/m²和 ≥ 24 kg/m²)分组进行亚组分析。

2.5 统计学方法

基线分析中采用意向性分析(ITT)原则,选择全数据(FAS)集进行分析,以减少随机化偏差;疗效评价则采用符合方案(PPS)集原则,剔除脱落的数据,以聚焦于方案遵守者的效果。采用 R 4.4.1 进行数据整理和统计分析。连续资料符合正态分布的用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,方差齐者采用独立样本 *t* 检验进行组间比较,方差不齐者采用 Welch's 校正 *t* 检验;非正态分布的连续变量用中位数(上四分位数,下四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;分类资料采用频数(%)进行描述,采用卡方检验或 Fisher 检验进行组间比较。以 *P* <0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

因患者失联、未按规定服药和随访、关键指标缺失等共剔除 16 例(其中糖宁通络组 5 例、安慰剂组 11 例)。最终糖宁通络组和安慰剂组完成 12 周随访的受试者分别为 85 例、79 例。

3.1 两组患者在 3 个月内进展为 T2DM 的发病率

糖宁通络组有 4 例进展为 T2DM,发病率为 4.71%(4/85);安慰剂组有 11 例进展为 T2DM,发病率为 13.92%(11/79)。两组比较差异有统计学意义(*P*=0.041)。

3.2 两组患者干预前后次要疗效指标比较

表 2 示,两组患者干预前后体重、BMI、腰臀比、FPG、2hPG、HbA1c、TG、LDL-C、UA、UACR、

表 2 两组糖尿病前期患者干预前后次要疗效指标比较

Table 2 Comparison of secondary efficacy outcomes between the two groups of patients with prediabetes before and after intervention								
组别	时间	例数	体重/kg, $\bar{x}\pm s$	BMI/kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	腰臀比/ $\bar{x}\pm s$	FPG/mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	2hPG/mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	HbA1c/%, $\bar{x}\pm s$
糖宁通络组	干预前	90	71.89±11.65	26.39±3.76	0.93±0.09	5.90±0.52	8.66±1.52	5.83±0.37
	干预后	85	71.41±11.56	26.23±3.58	0.92±0.08	5.80±0.87	8.94±2.43	6.04±0.62
安慰剂组	干预前	90	68.07±13.87	25.35±4.66	0.91±0.11	5.99±0.46	8.44±1.48	5.85±0.37
	干预后	79	67.62±12.25	25.15±3.48	0.93±0.09	5.90±0.52	8.39±2.08	5.83±0.37
组别	时间	例数	HOMA-IR/ $\bar{x}\pm s$	AUC _{0~120 min} /mmol·L ⁻¹ ·min, $\bar{x}\pm s$	TG/mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	LDL-C/mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	UA/ μ mol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	UACR/mg·mmol ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$
糖宁通络组	干预前	90	2.68±4.13	1040.63±160.60	1.70±0.94	3.17±0.88	344.30±93.05	3.00(0.40, 10.10)
	干预后	85	1.71±2.66	1047.98±217.59	1.79±1.18	3.04±0.75	359.56±86.28	4.85(1.01, 9.48)
安慰剂组	干预前	90	2.48±3.93	1051.41±170.77	1.79±1.43	3.14±0.82	356.70±88.73	5.38(0.83, 12.45)
	干预后	79	1.46±1.59	1047.45±200.68	1.82±1.15	3.09±0.72	358.56±78.22	6.03(1.36, 9.98)

注：BMI，体重指数；FPG，空腹血糖；2hPG：餐后 2 小时血糖；HbA1c，糖化血红蛋白；HOMA-IR，胰岛素抵抗指数；AUC_{0~120 min}，0~120 分血糖曲线下面积；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；UA，尿酸；UACR，尿白蛋白/肌酐比值。

HOMA-IR、AUC_{0~120 min} 组内及组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 糖宁通络片对疗效影响的多因素分析结果

164 例完成研究的患者校正了性别、年龄、BMI 后，Logistic 回归分析结果示，糖宁通络片能降低糖尿病发生风险 74.4% [$OR=0.256, 95\%CI(0.066, 0.812), P=0.029$]。在其他疗效指标和安

全性指标上，糖宁通络组和安慰剂组比较差异均无统计学意义 ($P<0.05$)，详见表 3。

3.4 糖宁通络片对不同 BMI 亚组患者疗效影响的多因素分析结果

表 4 示，在 BMI<24 kg/m² 亚组 (52 例，包括糖宁通络组 27 例、安慰剂组 25 例) 中，糖宁通络组的 FPG 和 AUC_{0~120 min} 较安慰剂组明显降低 ($\beta<0$,

表 3 糖宁通络组和安慰剂组干预前后糖尿病发病率、安全性及代谢指标的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of changes in metabolic indicators before and after intervention						
指标	模型 1			模型 2		
	OR 值/ β 值	95%CI	P 值	OR 值/ β 值	95%CI	P 值
糖尿病发病	0.305	0.082, 0.938	0.049	0.256	0.066, 0.812	0.029
不良反应	0.926	0.497, 1.725	0.809	0.983	0.522, 1.857	0.957
严重不良反应	0.458	0.021, 4.876	0.528	0.436	0.018, 5.410	0.528
体重变化	-0.040	-1.418, 1.338	0.954	0.569	-0.683, 1.822	0.371
BMI 变化	0.034	-0.497, 0.565	0.900	0.271	-0.210, 0.751	0.268
腰围变化	0.356	-0.828, 1.540	0.553	0.768	-0.340, 1.876	0.173
腰臀比变化	0	-0.013, 0.013	0.968	0.002	-0.011, 0.015	0.769
FPG 变化	-0.115	-0.366, 0.135	0.365	-0.119	-0.375, 0.136	0.357
2hPG 变化	0.336	-0.380, 1.052	0.356	0.280	-0.431, 0.991	0.438
HbA1c 变化	0.077	-0.158, 0.313	0.517	0.094	-0.141, 0.329	0.432
HOMA-IR 变化	0.059	-1.212, 1.329	0.927	0.099	-1.147, 1.344	0.876
AUC _{0~120 min} 变化	11.305	-37.789, 60.399	0.650	8.960	-41.209, 59.132	0.725
TG 变化	0.065	-0.211, 0.341	0.642	0.065	-0.217, 0.347	0.649
HDL-C 变化	0.025	-0.087, 0.136	0.660	0.009	-0.104, 0.122	0.879
LDL-C 变化	-0.093	-0.308, 0.122	0.393	-0.143	-0.357, 0.070	0.187
UA 变化	13.400	-7.322, 34.123	0.203	14.892	-5.833, 35.617	0.158
UACR 变化	9.937	-16.243, 36.118	0.455	9.387	-17.300, 36.056	0.489

注：糖尿病发病、不良反应、严重不良反应采用 Logistic 回归分析，并报告 OR 值、95%CI 和 P 值；其余指标采用多元线性回归分析，报告 β 值、95%CI 和 P 值；模型 1 未校正；模型 2 将年龄、性别和 BMI 纳为协变量带入回归模型进行校正。

BMI，体重指数；OR，比值比； β ，回归系数；CI，置信区间。BMI，体重指数；FPG，空腹血糖；2hPG：餐后 2 小时血糖；HbA1c，糖化血红蛋白；HOMA-IR，胰岛素抵抗指数；AUC_{0~120 min}，0~120 分血糖曲线下面积；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；UA，尿酸；UACR，尿白蛋白/肌酐比值。

表 4 不同 BMI 亚组干预前后糖尿病发病率、安全性及代谢指标的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of the effects of TTT on therapeutic outcomes in patients with prediabetes across different BMI subgroups

指标	BMI<24 kg/m ² 亚组 (52 例)			BMI≥24 kg/m ² 亚组 (112 例)		
	OR 值/β 值	95%CI	P 值	OR 值/β 值	95%CI	P 值
糖尿病发病	0	—	0.996	0.356	0.086, 1.295	0.125
不良反应	1.170	0.337, 4.039	0.802	0.770	0.347, 1.704	0.519
严重不良反应	—	—	0.978	0.830	0.030, 23.269	0.900
体重变化	-0.876	-2.668, 0.915	0.330	1.024	-0.628, 2.675	0.222
BMI 变化	-0.259	-0.934, 0.416	0.444	0.428	-0.209, 1.065	0.186
腰围变化	-0.649	-2.194, 0.897	0.403	1.321	-0.164, 2.805	0.081
腰臀比变化	-0.006	-0.024, 0.012	0.526	0.008	-0.010, 0.026	0.371
FPG 变化	-0.568	-1.063, -0.073	0.025	0.092	-0.211, 0.396	0.547
2hPG 变化	-0.618	-2.012, 0.776	0.377	0.646	-0.206, 1.489	0.136
HbA1c 变化	0.119	-0.440, 0.678	0.671	0.099	-0.151, 0.349	0.434
HOMA-IR 变化	-0.905	-1.947, 0.137	0.087	0.602	-1.170, 2.374	0.502
AUC _{0~120 min} 变化	-100.441	-18.615, -14.267	0.023	61.400	0.076, 122.728	0.050
TG 变化	0.254	-0.319, 0.826	0.377	-0.042	-0.375, 0.291	0.803
LDL-C 变化	-0.140	-0.595, 0.316	0.541	-0.192	-0.431, 0.046	0.112
UA 变化	13.900	-29.297, 57.041	0.521	12.900	-11.455, 37.199	0.297
UACR 变化	-2.180	-6.685, 2.326	0.335	11.287	-28.220, 50.794	0.572

注: BMI, 体重指数; 模型校正了年龄、性别和 BMI; 糖尿病发病、不良反应、严重不良反应采用 Logistic 回归分析, 并报告 OR 值、95%CI 和 P 值; 其余指标采用多元线性回归分析, 报告 β 值、95%CI 和 P 值; OR, 比值比; β, 回归系数; CI, 置信区间。

一, 在多因素 Logistic 回归模型中 BMI<24 kg/m²亚组的结局事件数较少, OR 及其置信区间无法估计, 在 BMI<24 kg/m²亚组中严重不良反应仅发生 1 例, 事件数过少, 效应值及其置信区间无法估计; FPG, 空腹血糖; 2hPG, 餐后 2 小时血糖; HbA1c, 糖化血红蛋白; HOMA-IR, 胰岛素抵抗指数; AUC_{0~120 min}, 0~120 分血糖曲线下面积; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; UA, 尿酸; UACR, 尿白蛋白/肌酐比值。

$P<0.05$), 表明糖宁通络片在 BMI<24 kg/m² 亚组患者具有好的降糖效果。然而, 其余疗效指标和安全性指标差异未显示统计学意义 ($P>0.05$)。在 BMI≥24 kg/m² 亚组中, 糖宁通络组与安慰剂组各项指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 安全性观察

糖宁通络组与安慰剂组不良事件发生率差异无统计学意义 [41.18% (35/85), 43.04% (34/79), $P=0.809$], 大部分不良事件 (如病毒性感冒、咳嗽、牙周病等) 被判定与药物没有关联。两组严重不良事件 (糖宁通络组 1 例发生睡眠呼吸暂停综合征、安慰剂组 1 例前列腺增生和 1 例交通意外导致胸痛) 发生率差异亦无统计学意义 [1.18% (1/85), 2.53% (2/79), $P=0.949$], 且未发现糖宁通络片和严重不良反应之间存在重要的已知或潜在风险关联。患者均未影响后续治疗与研究。

4 讨论

我国糖尿病前期的患病率为 15.5%~50.1%^[9~11]。糖尿病前期虽未达到糖尿病的诊断标准, 但如果干预, 进展转换为 T2DM 的风险大大增加, 此外各种代谢紊乱也导致心血管风险增加^[12]。中医药是我国糖尿病防治的重要手段, 未病先防是中医学重

要理念^[13]。中医药防治糖尿病历史悠久, 经验丰富, 积累了大量的有效方药, 临床证实可以控制血糖水平, 提高生活质量^[14]。苗药是我国传统医药宝库的重要组成部分, 糖宁通络片作为苗药, 配方独特, 除车前草、仙鹤草、瓜蒌等传统中药外, 还包含科天罗曲、山银花等苗药, 具有清热生津、健脾通络等功效^[15]。前期研究显示, 糖宁通络片可改善炎症状态和脂肪代谢紊乱^[16], 且具有抗炎、降糖及改善肥胖诱导的胰岛素抵抗作用^[17]。本研究在前期研究基础上进一步评估其预防 2 型糖尿病的作用。

治疗 3 个月糖宁通络组 85 例患者中有 4 例进展为 T2DM, 安慰剂组 79 例患者中有 11 例进展为 T2DM, 糖宁通络组糖尿病发病率显著低于安慰剂组。Logistic 回归分析结果显示, 在干预 12 周后, 糖宁通络组的糖尿病发生风险是安慰剂组的 0.256 倍 ($OR=0.256$, $P=0.029$), 表明糖宁通络片治疗与生活方式控制结合, 降低糖尿病发病风险 74.4%。亚组分析显示, 糖宁通络片对 BMI<24 kg/m² 的亚组人群, 可降低 FPG 和 AUC_{0~120 min}。FPG 反映空腹血糖水平, AUC_{0~120 min} 是评估餐后血糖的重要指标, 通过计算血糖值随时间变化的曲线下的面积 AUC_{0~120 min} 可反映整体血糖变化。糖宁通络片对非肥胖糖尿病

前期患者可降低 $AUC_{0-120\text{ min}}$ 值, 改善空腹血糖, 显示其对血糖的治疗价值。但对胰岛素抵抗和其他糖脂代谢紊乱代谢指标, 如腰围、餐后血糖、血脂等未见明显改变, 提示糖宁通络片可能有其他与现有西药不同的潜在的降低糖尿病发生的靶点和机制。

现有的糖尿病前期的干预药物主要是降糖类药, 如二甲双胍^[18]、阿卡波糖^[19]、甘精胰岛素^[20]、利拉鲁肽^[21] 等都能够不同程度地降低新发糖尿病的风险, 但这些大多是一线降糖药物, 有造成低血糖的风险及其他副作用^[22]。本研究表明, 在总人群中不同 BMI 亚组中, 糖宁通络组与安慰剂组在安全性结局指标方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。糖宁通络片在整个研究期间药物安全性良好。与血糖水平正常的人相比, 处于糖尿病前期的患者心脑血管风险增高, 危害也更大^[3], 因此能够在糖尿病前期开始早关注, 提前预防, 减少心脑血管疾病的发生和因心脑血管疾病导致的死亡风险。今后糖宁通络片可以开展此方面更深入研究。

综上所述, 糖宁通络片糖能降低糖尿病前期人群的糖尿病发病风险, 服用安全, 为患者预防糖尿病发病提供了一种很有前途的干预措施。本研究存在局限性: 首先, 研究持续时间较短, 样本量较小, 未观察到需要更长期随访的糖尿病发病率和心血管事件发生情况; 其次, 本研究安慰剂组失访率较高, 可能存在失访偏倚; 最后, 亚组分析进一步缩小了样本量, 统计检验效能降低, 部分亚组结果需谨慎解释。未来我们对于苗药糖宁通络片相关机制和适宜获益人群仍需为基础和临床层面开展更为系统的研究。

利益冲突声明

所有作者均声明无利益冲突。

参考文献

- [1] 罗樱樱, 纪立农. 干预单纯空腹血糖受损: 有临床证据吗? [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(5): 283-288.
- [2] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997. doi: 10.1136/bmj.m997.
- [3] UNWIN N, SHAW J, ZIMMET P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention [J]. Diabet Med, 2002, 19(9): 708-723.
- [4] CHENG L, MENG XB, LU S, et al. Evaluation of hypo-

- glycemic efficacy of tangningtongluo formula, a traditional Chinese Miao medicine, in two rodent animal models [J]. J Diabetes Res, 2014: 745419. doi: 10.1155/2014/745419.
- [5] CHENG L, SONG J, LI G, et al. Effects of the Tangningtongluo formula as an alternative strategy for diabetics via upregulation of insulin receptor substrate-1 [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 703-709.
- [6] 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) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] 王泽, 林兰, 李晓文, 等. 中医药干预糖尿病前期临床研究概况 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2191-2195.
- [8] 李光伟. 第三讲: 胰岛素敏感性评估及其在临床研究中的应用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(3): 198-200.
- [9] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [10] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [11] WANG L, PEN W, ZHAO Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018 [J]. JAMA, 2021, 326(24): 2498-2506.
- [12] CHAKKALAKAL RJ, GALAVIZ KI, THIRUNAVUKKARASU S, et al. Test and treat for prediabetes: a review of the health effects of prediabetes and the role of screening and prevention [J]. Annu Rev Public Health, 2024, 45(1): 151-167.
- [13] 游鸿, 张彤. “治未病”思想在糖尿病前期防治中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(1): 44-45.
- [14] 杨倩, 杨丽霞, 邱连利, 等. 中医治疗糖尿病前期的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(1): 137-141.
- [15] 夏文, 蒋坤, 孙小军, 等. 一种治疗糖尿病的中药制剂及其制备方法: CN104840777B [P]. 2018-05-15.
- [16] WANG N, TAN HY, LI S, et al. SBP2 deficiency in adipose tissue macrophages drives insulin resistance in obesity [J]. Sci Adv, 2019, 5(8): eaav0198.
- [17] WANG N, ZHANG C, XU Y, et al. OMICS approaches-assisted identification of macrophages-derived MIP-1 γ as the therapeutic target of botanical products TNTL in diabetic retinopathy [J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 81.
- [18] KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393-403.
- [19] CHIASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial [J]. Lancet, 2002, 359(9323):

2072–2077.

[20]Origin Trial Investigators, GERSTEIN HC, BOSCH J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(4): 319–328.

[21]LE ROUX CW, ASTRUP A, FUJIOKA K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk re-

duction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial [J]. Lancet, 2017, 389(10077):1399–1409.

[22]SANDFORTH L, KULLMANN S, SANDFORTH A, et al. Prediabetes remission to reduce the global burden of type 2 diabetes[J]. Trends Endocrinol Metab, 2025, 36(10): 899–916.

A Multicentered, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Miao Medicine *Tangning Tongluo Tablets* (糖宁通络片) in Patients with Prediabetes

ZHAO Nengjiang¹, LI Jin¹, XIA Wen², ZHANG Zhihai¹, YUAN Qiaoying³, YANG Juan⁴, CHEN Jie⁵, YANG Qian⁶, WANG Shidong⁷, SUN Xinyu⁸, WANG Xiuge⁹, ZHOU Yusen¹⁰, QIAN Rui¹¹, ZHAO Jindong¹², TIAN Guoqing¹³, LU Hao¹⁴, HUANG Yanqin¹⁵, YANG Shuyu¹

1. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, 361003; 2. Guizhou Bailing Group Pharmaceutical Co., Ltd.; 3. Southern Central Hospital of Yunnan Province; 4. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine; 5. Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine; 6. Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine; 7. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 8. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; 9. The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine; 10. The People's Hospital of Bozhou; 11. Yunnan Provincial Hospital of Chinese Medicine; 12. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine; 13. Peking Union Medical College Hospital; 14. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 15. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of *Tangning Tongluo Tablets* (糖宁通络片, TTT) in patients with prediabetes. **Methods** Using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial design, 180 patients with prediabetes were enrolled from 14 hospitals nationwide and randomly assigned to a TTT group or a placebo group, with 90 cases in each group. The TTT group received TTT plus lifestyle intervention, while the placebo group received placebo plus lifestyle intervention. The treatment duration for both groups was 12 weeks. After treatment, the primary efficacy outcome (incidence of progression to type 2 diabetes mellitus within 12 weeks from the first administration) and secondary efficacy outcomes, including body weight, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio, fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial plasma glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA), urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and the area under the glucose curve from 0 to 120 minutes ($AUC_{0-120\text{ min}}$), were assessed. Multivariate logistic regression and multiple linear regression analyses were performed to evaluate the effects of TTT on outcome measures. Safety indicators, including liver and renal function, were also evaluated, and exploratory subgroup analyses were conducted based on BMI. **Results** A total of 85 patients in the TTT group and 79 patients in the placebo group completed the study. After 3 months of treatment, the incidence of type 2 diabetes mellitus was 4.71% (4/85) in the TTT group and 13.92% (11/79) in the placebo group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Logistic regression analysis indicated that TTT reduced the risk of developing diabetes by 74.4% [$OR=0.256$, 95% $CI(0.066, 0.812)$, $P < 0.05$]. No statistically significant differences were observed between the two groups in secondary efficacy outcomes or safety indicators ($P > 0.05$). Subgroup analysis showed that among patients with BMI below 24 kg/m², fasting blood glucose (FBG) and $AUC_{0-120\text{ min}}$ were significantly lower in the TTT group than in the placebo group ($P < 0.05$). **Conclusion** TTT can reduce the incidence of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus and are safe and effective. The glucose-lowering effect may be more pronounced in patients with below 24 kg/m².

Keywords prediabetes; type 2 diabetes mellitus; *Tangning Tongluo Tablets* (糖宁通络片); Miao medicine; randomized controlled trial

(收稿日期: 2025-07-16; 修回日期: 2025-10-16)

[编辑: 叶 晨]