

文章编号: 1005-0957 (2022) 02-0134-05

· 临床研究 ·

穴位埋针防治利拉鲁肽治疗糖尿病引起恶心呕吐的疗效观察

杨雪蓉, 徐佩英, 陶乐维, 龚凡, 侯瑞芳, 蔡梦洁, 陈艺蕾, 章丽琼, 徐隽斐, 陆灏
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

【摘要】 目的 观察穴位埋针防治利拉鲁肽治疗糖尿病引起恶心呕吐的临床疗效。方法 将100例初次使用利拉鲁肽治疗2型糖尿病(T2DM)的患者随机分为试验组和对照组, 每组50例。对照组采用利拉鲁肽治疗; 试验组在对照组治疗基础上加用穴位埋针治疗。观察并比较两组治疗1个月内恶心、呕吐反应的分级情况和利拉鲁肽耐受剂量。结果 试验组在治疗第1天和第7天恶心、呕吐反应分级程度低于对照组($P < 0.05$), 试验组最终利拉鲁肽耐受剂量高于对照组($P < 0.05$)。结论 穴位埋针可减轻利拉鲁肽治疗糖尿病引起的恶心和呕吐, 提高利拉鲁肽的耐受剂量。

【关键词】 皮内针疗法; 穴位疗法; 揸针; 糖尿病; 利拉鲁肽; 恶心; 呕吐; 药物相关的副作用和不良反应

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.02.0134

Efficacy Observation of Acupoint Needle-embedding for Preventive Treatment of Nausea and Vomiting Induced by Liraglutide in Treating Diabetes Mellitus YANG Xuerong, XU Peiying, TAO Lewei, GONG Fan, HOU Ruifang, CAI Mengjie, CHEN Yilei, ZHANG Liqiong, XU Juanfei, LU Hao. Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of acupoint needle-embedding for preventive treatment of nausea and vomiting induced by Liraglutide in treating diabetes mellitus. **Method** One hundred patients initially using Liraglutide to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM) were randomized into an experiment group and a control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with Liraglutide; the experiment group received acupoint needle-embedding therapy based on the treatment given to the control group. The grading of nausea and vomiting symptoms and tolerable dose of Liraglutide were observed and compared during the one-month treatment. **Result** The grading levels of nausea and vomiting at treatment days 1 and 7 were lower in the experiment group than in the control group ($P < 0.05$), and the final tolerable dose of Liraglutide was higher in the experiment group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupoint needle-embedding can reduce nausea and vomiting symptoms caused by Liraglutide in treating diabetes mellitus and increase the tolerable dose of Liraglutide.

[Key words] Intradermal needle therapy; Acupoint therapy; Thumbtack; Diabetes mellitus; Liraglutide; Nausea; Vomiting; Drug-related side effects and adverse reactions

目前中国糖尿病患者人群至少1.1亿, 成人糖尿病 mellitus, T2DM)的发生主要由于胰岛素相对或绝对患病率估算高达10.9%^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes 不足以及胰岛素抵抗导致^[2]。近几年的研究^[3-4]显示,

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074381); 上海市科委科研项目(17401970100); 中医糖尿病专科联盟建设项目(ZY(2018-2020)-FWTX-4011); 上海市中医临床重点实验室(14DZ2273200); 上海市临床重点专科项目(shslczdzk05401); 上海市浦东新区中医联合体建设(PDZY-2019-0601)

作者简介: 杨雪蓉(1982—), 女, 主治医师, 硕士, Email: yxrhjyxrhj@aliyun.com

通信作者: 徐佩英(1965—), 女, 主任医师, Email: peiying.xu@shsgyy-endo.cn

较之单纯控制血糖,改善心血管和肾脏临床结局已经成为T2DM治疗的重中之重。新型糖尿病药物胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RA)能够显著改善心血管和肾脏结局,被欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)发布的《糖尿病、糖尿病前期和心血管病指南》推荐为首选应用的治疗药物。利拉鲁肽作为GLP-1 RA的代表,广泛应用于临床,其常见不良反应为胃肠道反应,使用后易出现恶心、呕吐,部分患者难以耐受,降低生活质量,造成治疗中断。因此,如何防治利拉鲁肽引起的消化道不良反应已经成为临床亟待解决的问题。穴位埋针中脘、足三里和内关穴被证实可以改善多种原因导致的恶心、呕吐,同时取穴简单、费用低廉。本研究通过穴位埋针防治糖尿病患者使用利拉鲁肽所导致的消

表1 两组一般资料比较

组别	例数	平均年龄 (岁)	身体质量指数 (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后2 h血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
试验组	49	60±12	24.62±2.55	9.15±4.27	10.24±2.28	8.12±1.69
对照组	49	62±9	25.58±3.76	8.42±2.68	11.55±2.79	8.17±1.99

($\bar{x} \pm s$)

1.2 诊断标准

①有典型的烦渴引饮、多食善饥、小溲频数及不明原因的体重下降症状,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,和(或)任意时间静脉血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L;②无典型的上述症状,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,和(或)口服葡萄糖2 h后血葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L。满足上述两个条件中的任意一项,且重复检测仍符合。

1.3 纳入标准

①符合诊断标准;②首次使用利拉鲁肽;③年龄18~80岁;④自愿参加本研究,并愿意配合完成研究。

1.4 排除标准

①合并严重肝、肾功能不全或心、肺疾病者;②近1个月曾有糖尿病酮症酸中毒或非酮症高渗昏迷史者;③甲状腺髓样癌既往史或家族史以及2型多发性内分泌肿瘤综合征者;④糖尿病胃轻瘫者;⑤经检查证实有直肠、结肠器质性病变(如肿瘤、克隆氏病、结肠息肉、肠结核及功能性腹泻等)者;⑥处于妊娠、备孕或哺乳期者;⑦过敏体质者;⑧依从性差者。

2 治疗方法

2.1 对照组

在指导患者降糖、降压、降脂药使用及专项糖尿

化道不良反应,并观察其对利拉鲁肽耐受剂量的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究选取2019年1月至2020年10月上海中医药大学附属曙光医院内分泌科收治的初次起用利拉鲁肽治疗T2DM的患者100例,采用随机对照的研究方法,将研究对象通过SPSS19.0统计软件,按照1:1随机分成对照组和试验组,随机方案的隐藏采用完全隐藏法。研究过程中,试验组有1例因发现肺部占位行手术、化疗而退出,对照组有1例因骨折急诊往专科医院手术而退出。最终完成临床观察98例,两组年龄、身体质量指数、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

病宣教基础上,予利拉鲁肽[诺和力,诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字J20160037]治疗。起始剂量为每日0.6 mg,1周后剂量增加至每日1.2 mg。预计一些患者在将剂量从1.2 mg增加至1.8 mg时可以获益,根据临床应答情况,为进一步改善降糖效果,在使用1周后将剂量增加至1.8 mg。推荐每日剂量不超过1.8 mg。

2.2 试验组

在对照组治疗基础上予穴位埋针治疗。开始利拉鲁肽治疗前至少1 h,由医师予穴位埋针(第1周),出院后患者带回自行穴位埋针。取中脘、足三里(双)和内关(双)穴。采用揞针穴位埋针(规格3号,直径30 mm,针体长度0.6 mm)。夏天留置1 d,冬天留置2 d,留置期间,每隔2~4 h用手按压埋针处1~2 min,以加强刺激,增加疗效。

3 治疗效果

3.1 观察指标

记录两组患者使用利拉鲁肽治疗后第1、3、7、14、21、28天的恶心、呕吐情况。住院期间医师直接观察,出院后每周1次电话随访患者消化道情况。随访最终利拉鲁肽的耐受剂量。

3.2 疗效标准

恶心、呕吐发生分级标准参照世界卫生组织的分级标准^[5]。

I级:无恶心、呕吐。

II级:轻微的恶心,无呕吐。

III级:明显的恶心呕吐,无内容物吐出。

IV级:严重的恶心呕吐,有胃内容物吐出。

II级(包含II级)以上则认为发生了恶心呕吐。

3.3 统计学方法

所有数据应用SPSS19.0统计学软件进行分析和处

理。计数资料比较采用Fisher精确检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组治疗后恶心、呕吐反应分级比较

利拉鲁肽治疗后第3天、第14天、第21天、第28天,两组恶心、呕吐反应分级程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在利拉鲁肽治疗后第1天和第7天,试验组恶心、呕吐反应分级程度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组治疗后恶心、呕吐反应分级比较

(例)

组别	第1天				第3天				第7天			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
试验组(49例)	48	1	0	0	48	1	0	0	47	1	0	1
对照组(49例)	37	1	5	6	43	3	2	1	37	3	5	4
Z值	12.598				3.770				8.637			
P值	0.001				0.174				0.019			

组别	第14天				第21天				第28天			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
试验组(49例)	48	1	0	0	49	0	0	0	49	0	0	0
对照组(49例)	43	4	2	0	44	5	0	0	46	3	0	0
Z值	3.552				3.372				1.375			
P值	0.127				0.066				0.241			

3.4.2 两组治疗后最终利拉鲁肽耐受剂量比较

观察期满时,试验组有16例患者利拉鲁肽耐受剂量1.8 mg,30例患者利拉鲁肽耐受剂量1.2 mg,3例患者利拉鲁肽耐受剂量0.6 mg。观察组有8例患者利拉鲁肽耐受剂量1.8 mg,25例患者利拉鲁肽耐受剂量1.2 mg,16例患者利拉鲁肽耐受剂量0.6 mg。两组组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表3。

表3 两组治疗后最终利拉鲁肽耐受剂量比较

(例)

组别	0.6 mg	1.2 mg	1.8 mg
试验组(49例)	3	30	16
对照组(49例)	16	25	8
Z值	3.163		
P值	<0.050		

4 讨论

慢性肾脏病和(或)动脉粥样硬化性心脏病不但是2型糖尿病(T2DM)常见合并疾病,也是T2DM患者致残和

致死的首要因素。有研究^[6]显示,中国门诊就诊的T2DM中,合并肾脏病的患者约为14.4%,合并心血管疾病的患者约为14.6%。中华医学会糖尿病分会的10年回顾性调查分析显示中国住院糖尿病患者中,33.6%合并肾脏病,15.9%合并心血管病,43.2%糖尿病患者死于心脑血管疾病,5.2%死于慢性肾脏病^[7-8]。心血管和肾脏终点事件作为糖尿病大血管和微血管病变的结果,已经成为糖尿病患者最主要的死因。

基于上述原因,中国目前T2DM的治疗模式已经从单纯控制血糖转移到改善心血管和肾脏临床结局。多个专家共识和指南^[9-10]均明确建议使用具有心肾获益的GLP-1 RA。利拉鲁肽作为GLP-1 RA的代表药物,于2011年3月获得中国国家食品药品监督管理局批准,用于中国成人T2DM的治疗,其能显著改善慢性肾脏病和(或)动脉粥样硬化性心脏病结局的临床获益,临床应用日益广泛。该药物可导致胃排空延缓,最常见的不良反应是恶心、呕吐,呈剂量依赖性,可随治疗时间延长而减轻。部分患者难以耐受,降低了患者的生活质量,

甚至造成治疗中断。减轻不良反应可提高患者接受利拉鲁肽治疗的耐受率,改善患者生活质量。

利拉鲁肽所致的消化道症状属于中医学“呕吐”范畴。糖尿病在中医学为“消渴”,其人脾胃虚弱,既不能消谷,又不能运化,水谷精微不能濡养全身肌肉,以至日渐消瘦;脾胃气虚不能为胃行其津液,则见口渴多饮,故名消渴。利拉鲁肽作为一种药物,一部分患者使用后,损伤脾胃,脾胃为后天之本,气血生化之源,受药物影响,脾气羸弱,运化失司,外邪乘虚而入,邪滞中焦,脾失健运,清阳不升,浊阴不降,胃气上逆,发为呕恶。《诸病源候论·呕吐候》指出“呕吐者,皆有脾胃虚弱”。其病位在脾胃,和胃降逆为基本治则。

穴位埋针是一种传统的中医治疗方法,安全性高,操作简单,对患者没有明显不良反应,依从性高^[11]。结合近几年的文献研究能够发现,关于穴位埋针在呕吐患者中的应用价值研究较多。卢道珍等^[12]观察了60例妇科恶性肿瘤接受化疗并曾经出现恶心呕吐的患者,化疗期间加用穴位埋针干预,首次出现呕吐时间推迟,恶心呕吐发生率减少,呕吐时间缩短,生活质量提高,提示化疗期间运用穴位埋针可以改善患者消化道不适状况。蔡鹤等^[13]将80例诊断为小细胞肺癌的患者随机分为对照组和治疗组,治疗组给予穴位埋针,留置96 h后治疗组呕吐次数和持续时间减少,恶心呕吐生活功能量表分数高于对照组,结果显示穴位埋针对急性和延迟性呕吐均有较好疗效。

穴位埋针是临床皮内针的常见类型,是古代针刺留针方法的发展,体现了腧穴理论和皮部理论相结合的特点。腧穴是经络之气输注体表的特定部位,皮部是经络在体表的反应部位,穴位埋针针体短小,只及皮下而不达深层,不损伤血管神经,以微型针头定点取穴,固定留置,与《素问·离合真邪论》所述“静以久留”的针刺机理类似^[14]。穴位埋针可以产生微电流,改变局部细胞的电位差,产生电化学效应,刺激信号通过神经末梢传导,增加血循,影响相应的神经和组织^[15],从而促进经络气血周行,通过给予特定腧穴持久、柔和的良性刺激,疏通经络,调整脏腑功能,激发人体正气,产生治疗效果。

本研究对内关、中脘、足三里穴进行干预,通过埋针刺刺激穴位,有效调节神经组织,改善胃肠道不良反应,以求理气和胃、降逆止呕的作用。内关为八脉交会穴,隶属手厥阴心包经,联通阴维脉,与五脏相关联,具有

和胃降逆、理气宽胸的作用。2006年美国围麻醉护理学会在《手术后恶心、呕吐防治的临床实践指南》中,刺激内关穴(A级证据)为推荐的防治术后呕吐措施^[16];亦有报告表明,刺激内关可促进脑脊液 β -内啡肽释放,增加内源性抗呕吐的 μ 受体的活性,起到抗恶心、呕吐的作用^[17]。“胃合于三里”意为足三里为胃之下合穴、足阳明胃经的合穴,其性属土,为肚腹疾病的常用腧穴,“合治内府”意为刺激足三里具有健脾和胃、扶正培元之功,可以促进胃肠蠕动,并能提高多种消化酶的活性^[18]。内关联合足三里为专家推荐的治疗术后恶心呕吐的基本穴位^[19],有研究提示,上述两个腧穴的作用可能与胃扩张刺激和针刺刺激引发的躯体内脏汇聚神经元有关^[20]。中脘位于任脉,可疏利中焦气机,刺激中脘穴可抑制“恶心呕吐”模型大鼠中枢5-羟色胺的过度释放^[21]。以上机制可初步解释本研究所观察到的穴位埋针的疗效。

有研究^[22]显示与利拉鲁肽每日小剂量(0.6 mg)相比,每日较大剂量的利拉鲁肽(1.2 mg或1.8 mg)具有更强的降糖作用,血糖下降明显,且迅速降低糖化血红蛋白,对减重、降压和改善胰岛 β 细胞功能的效应也更显著。研究过程中的不良事件主要为恶心、呕吐和腹泻,恶呕症状在最初使用时和剂量翻倍时发生明显,随着治疗时间的推移,各剂量组患者恶呕症状明显减弱至消失。基于此,本研究设计了在第1天、第3天、第7天、第14天、第21天、第28天观察两组患者使用利拉鲁肽后出现的恶心、呕吐症状,同时比较两组治疗后最终利拉鲁肽的耐受剂量,以观察穴位埋针防治利拉鲁肽治疗糖尿病引起恶心呕吐的临床疗效。

本次研究结果显示,在使用利拉鲁肽治疗的过程中,两组均有出现不同程度的恶心呕吐症状,尤其在最初使用时(第1天、第3天)和治疗剂量翻倍时(第7天)发生明显。联合穴位埋针后,试验组在第1天和第7天恶心、呕吐反应分级程度低于对照组,而第1天和第7天恰分别是本研究设计的利拉鲁肽起始治疗 and 剂量翻倍的时间节点,不良反应症状的改善对患者能够耐受该药物并加大使用剂量有正向的效果。本研究同时显示,观察期满时,试验组利拉鲁肽耐受剂量优于对照组。由此设想,今后运用穴位埋针防治利拉鲁肽治疗糖尿病引起恶心呕吐的简化方案,可能在上述两个时间点(起始治疗日、剂量翻倍日)运用穴位埋针。

综上,穴位埋针可减轻利拉鲁肽治疗糖尿病引起

的恶心和呕吐,提高利拉鲁肽的耐受剂量。

参考文献

[1] WANG L, GAO P, ZHANG M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24):2515-2523.

[2] PUNTHAKEE Z, GOLDENBERG R, KATZ P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome[J]. *Diabete*, 2018, 42:S10-S15.

[3] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1):S98-S110.

[4] GARBER A J, ABRAHAMSON M J, BARZILAY J I, *et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(1):107-139.

[5] HESKETH P J, KRIS M G, BASCH E, *et al.* Antiemetics: ASCO Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24):2782-2797.

[6] JI L, HU D, PAN C, *et al.* Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. *Am J med*, 2013, 126(10):e11-e12.

[7] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素10年回顾性调查分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(4):232-237.

[8] 葛均波, 霍勇, 李勇, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(3):225-233.

[9] COSENTINO F, GRANT P J, ABOYANS V, *et al.* 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.

[10] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(5):353-361.

[11] 毛咏旻, 王一红, 谢腾, 等. 中西医防治顺铂引起化疗后恶心呕吐反应的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(2):321-324.

[12] 卢道珍, 李丹, 韩梅, 等. 穴位揸针埋针治疗妇科恶性肿瘤化疗相关性恶心呕吐的疗效观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(10):1464-1470.

[13] 蔡鹤, 龚黎燕, 张波, 等. 穴位揸针联合西药防治小细胞肺癌EP方案化疗相关性恶心呕吐临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(4):355-358.

[14] 石华锋, 罗桂青, 李磊. 揸针疗法治疗痛证的临床研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2013, 29(5):148-149.

[15] 黄菲. 揸针结合电针及康复疗法治疗卒中后肩手综合征临床研究[J]. *针灸临床杂志*, 2018, 34(10):25-27.

[16] LEW-ASCHIW E M. The effect of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2005, 51(1):35.

[17] 彭泽民, 唐玉洁, 张良彬, 等. 针压内关穴结合多模式止吐在妇科腔镜手术的应用[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2017, 38(6):499-503.

[18] 何碧霞. 穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(19):1220-1224.

[19] 穴位刺激防治术后恶心呕吐专家指导意见[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(6):596-599.

[20] 石云舟, 王富春. 针灸治疗术后恶心呕吐选穴规律[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(4):325-328.

[21] 崔莹雪, 石广霞, 裴培, 等. 电针对顺铂所致“恶心呕吐”大鼠脑干5-HT含量的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(2):415-417, 449.

[22] 母义明. 人GLP-1类似物利拉鲁肽LEAD系列研究荟萃分析[J]. *药品评价*, 2010, 7(19):22-25.

收稿日期 2021-05-30