

津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病的临床研究

张素贞¹, 孔蕊², 苗慧莹², 王朝旭³

1. 漯河市中心医院 中心药房, 河南 漯河 462000

2. 漯河市中心医院 门诊药房, 河南 漯河 462000

3. 漯河市中心医院 内分泌科, 河南 漯河 462000

摘要: **目的** 探讨津力达颗粒联合利拉鲁肽注射液治疗2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2014年7月—2016年7月漯河市中心医院收治的2型糖尿病患者90例为研究对象, 所有患者采用计算机随机分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组皮下注射利拉鲁肽注射液, 起始剂量为0.6 mg/次, 根据空腹血糖水平调节用量至1.2 mg/次, 至少一周后将剂量增加为1.8 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服津力达颗粒, 1袋/次, 3次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血糖相关指标、氧化应激指标和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.22%、95.56%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、丙二醛(MDA)水平显著降低, 超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组颗粒蛋白前体(PGRN)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)水平显著降低, 分泌型卷曲相关蛋白-5(SFRP5)水平显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 津力达颗粒联合利拉鲁肽注射液治疗2型糖尿病具有较好的临床疗效, 可改善氧化应激状态, 降低机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 津力达颗粒; 利拉鲁肽注射液; 2型糖尿病; 氧化应激指标; 血清学指标

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)03-0668-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.049

Clinical study on Jinlida Granules combined with liraglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHANG Su-zhen¹, KONG Rui², MIAO Hui-ying¹, WANG Chao-xu³

1. Department of Central Pharmacy, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

2. Department of Outpatient Pharmacy, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

3. Department of Endocrinology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Jinlida Granules combined with Liraglutide Injection in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (90 cases) with type 2 diabetes mellitus in Luohe Central Hospital from January 2013 to February 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were sc administered with Liraglutide Injection, starting dose 0.6 mg/time, after a week, dose adjustment to 1.8 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Jinlida Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood glucose related indexes, oxidative stress indexes, and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.22% and 95.56%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 hPG, HbA1c, FINS, SOD, and GSH-Px in two groups were significantly decreased, but the levels of MDA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant

收稿日期: 2017-08-28

作者简介: 张素贞(1982—), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为药理学临床。Tel: 15939586562 E-mail: 563291309@qq.com

difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PGRN, SPARC, MCP-1, and VCAM-1 in two groups were significantly decreased, but the levels of SFRP5 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinlida Granules combined with Liraglutide Injection has clinical curative effect in treatment of type 2 diabetes mellitus, can improve the state of oxidative stress, reduce the inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinlida Granules; Liraglutide Injection; type 2 diabetes mellitus; oxidative stress index; serological index

2 型糖尿病是临床最常见的糖尿病类型, 该病虽然体内的胰岛素功能没有完全丧失, 但胰岛素作用较差, 所以患者需要口服降糖药物来刺激体内胰岛素分泌, 并且常需要在改善胰岛素抵抗的同时要阻止胰岛 β 细胞衰竭^[1]。利拉鲁肽具有刺激胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌、提高胰岛细胞功能和胰岛素的敏感性等作用^[2]。津力达颗粒具有益气养阴、健脾运津、清热利湿、活血等功效, 用于 2 型糖尿病气阴两虚证^[3]。因此, 本研究采用津力达颗粒联合利拉鲁肽注射液治疗型糖尿病, 取得了满意效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月—2016 年 7 月漯河市中心医院收治的 2 型糖尿病患者 90 例为研究对象。其中男 48 例, 女 42 例; 年龄 40~68 岁, 平均 (53.64 ± 1.35) 岁; 病程 1~16 年, 平均 (7.38 ± 1.23) 年。

纳入标准: (1) 符合 2 型糖尿病诊断标准^[4]; (2) 无严重肝肾功能异常者; (3) 取得知情同意者。

排除标准: (1) 伴有严重 2 型糖尿病并发症者; (2) 对本研究药物过敏者; (3) 近期应用过本研究药物者; (4) 伴有严重肝肾功能障碍者; (5) 伴有造血系统疾病者; (6) 妊娠、哺乳期妇女; (7) 伴有自身免疫性疾病和各种急慢性感染者; (8) 伴有结缔组织、肿瘤患者; (9) 伴有精神障碍者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者采用计算机随机分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组男 25 例, 女 20 例; 年龄 40~66 岁, 平均 (53.57 ± 1.28) 岁; 病程 1~15 年, 平均 (7.31 ± 1.16) 年。治疗组男 23 例, 女 22 例; 年龄 40~68 岁, 平均 (53.64 ± 1.35) 岁; 病程 1~16 年, 平均 (7.43 ± 1.27) 年。两组一般临床资料间比较没有明显差别, 具有可比性。

所有患者均给予运动指导、调控饮食、降血脂等治疗。对照组皮下注射利拉鲁肽注射液 (丹麦诺和诺德公司生产, 规格 3 mL: 18 mg, 产品批号 140603、160307), 起始剂量为 0.6 mg/次, 根据空

腹血糖水平调节用量至 1.2 mg/次, 至少 1 周后将剂量增加为 1.8 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服津力达颗粒 (石家庄以岭药业股份有限公司生产, 规格 9 g/袋, 产品批号 140512、160409), 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

显效: 治疗后, 空腹血糖 (FBG) < 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2 hPG) < 9.0 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) $< 7\%$; 有效: 治疗后, FBG 为 7.0~8.0 mmol/L, 2 hPG 为 9.0~10.0 mmol/L, HbA1c 为 7.0%~8.0%; 无效: 治疗后, FBG > 8.0 mmol/L, 2 hPG > 10.0 mmol/L, HbA1c $> 8.0\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

采用己糖激酶法测定 FBG、2 hPG 水平; 采用高效液相色谱法测定 HbA1c 水平; 采用硫代巴比妥酸比色法测定丙二醛 (MDA) 水平; 采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶 (SOD) 水平; 采用比色法测定谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平; 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法测空腹胰岛素 (FINS)、颗粒蛋白前体 (PGRN)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、血管细胞间黏附分子-1 (VCAM-1)、分泌型卷曲相关蛋白-5 (SFRP5) 水平。

1.5 不良反应观察

观察治疗期间可能出现头痛、低血糖、腹泻、恶心呕吐等药物相关的不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件分析, 两组治疗前后血糖相关指标等定量指标的比较以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 16 例, 总有效率为 82.22%; 治疗组显效 32 例, 有效 11 例, 总有效率为 95.56%, 两组总有效率比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组血糖相关指标比较

治疗后, 两组FBG、2 hPG、HbA1c、FINS水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组MDA水平显著降低, SOD、GSH-Px水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组PGRN、SPARC、MCP-1、VCAM-1水平显著降低, SFRP5水平显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	21	16	8	82.22
治疗	45	32	11	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on blood glucose related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2 hPG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	FINS/(μU·mL ⁻¹)
对照	治疗前	9.95 ± 1.26	12.78 ± 1.39	9.53 ± 1.43	14.29 ± 3.14
	治疗后	7.74 ± 1.05*	8.37 ± 1.15*	7.16 ± 1.08*	9.76 ± 1.19*
治疗	治疗前	9.92 ± 1.23	12.75 ± 1.36	9.57 ± 1.46	14.25 ± 3.17
	治疗后	5.13 ± 1.02*▲	6.58 ± 1.12*▲	5.81 ± 1.05*▲	6.47 ± 1.16*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	MAD/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(IU·mL ⁻¹)	GSH-Px/(mg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	7.78 ± 1.72	84.87 ± 7.65	32.47 ± 6.42
	治疗后	3.26 ± 0.52*	105.48 ± 9.29*	53.43 ± 8.25*
治疗	治疗前	7.76 ± 1.75	84.85 ± 7.63	32.43 ± 6.45
	治疗后	1.15 ± 0.46*▲	129.87 ± 9.25*▲	64.45 ± 8.39*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	PGRN/(μg·L ⁻¹)	SPARC/(ng·L ⁻¹)	MCP-1/(μg·L ⁻¹)	ICAM-1/(ng·L ⁻¹)	SFRP5/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	184.31 ± 23.48	6.79 ± 1.15	98.69 ± 9.88	48.42 ± 8.49	1.23 ± 0.16
	治疗后	105.86 ± 11.95*	3.46 ± 0.16*	75.48 ± 7.42*	36.48 ± 5.76*	3.25 ± 0.41*
治疗	治疗前	184.26 ± 23.45	6.75 ± 1.12	98.65 ± 9.84	48.36 ± 8.47	1.21 ± 0.14
	治疗后	73.53 ± 11.72*▲	1.64 ± 0.13*▲	46.53 ± 7.36*▲	27.53 ± 5.72*▲	5.32 ± 0.46*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均无头痛、低血糖、腹泻、恶心呕吐等药物相关的不良反应发生。

3 讨论

胰岛 β 细胞功能减退和胰岛素抵抗是2型糖尿病的主要病理生理基础,而胰岛 β 细胞功能进行性减退是糖尿病持续进展、血糖水平难以长期稳定控制的重要原因之一,改善或延缓胰岛 β 细胞功能的进行性衰退才是治疗糖尿病的根本所在。

利拉鲁肽是一种GLP-1类似物,能够以葡萄糖浓度相关的模式刺激胰岛素的分泌,同时以葡萄糖浓度相关的模式降低过高的胰高糖素的分泌,进而提高胰岛细胞功能和胰岛素的敏感性,并且还可促进胰岛细胞的增殖^[2]。津力达颗粒是由人参、麦冬、苦参、粉葛、黄芪、苍术等制成的中药制剂,具有益气养阴、健脾运津、清热利湿、活血的功效。现代药理研究显示,该药可改善机体葡萄糖耐量、增强胰岛素敏感指数、改善脂质代谢紊乱、抑制炎症因子表达,进而改善胰岛素抵抗^[3]。因此,本研究对2型糖尿病患者采用津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗,取得了满意效果。

PGRN是有多种生物功能的致炎因子,在增加机体炎症反应的同时拮抗胰岛素降糖作用^[6]。SPARC是一种小分子蛋白,可通过腺苷酸活化蛋白激酶途径促进细胞外基质重塑,并参与炎症细胞的浸润^[7]。MCP-1为致炎因子,具有趋化、激活单核巨噬细胞聚集、加重炎症反应作用^[8]。ICAM-1是作为炎症因子可促进炎症细胞与内皮细胞间黏附作用,加重炎症反应^[9]。SFRP5为具有抗炎作用的脂肪细胞因子,具有抑制炎症反应的作用^[10]。本研究中,治疗后两组PGRN、SPARC、MCP-1和VCAM-1水平均降低,而SFRP5水平增加,且治疗组的上述指标改善更明显($P<0.05$)。说明津力达颗粒联合利拉鲁肽可有效降低机体炎症反应。MDA为人体脂质发生过氧化所产生的细胞毒物,可直接反映机体脂质过氧化的严重程度;SOD具有清除机体氧自由基功能;GSH-Px为抗氧化剂,可有效清除机体内自由基,保护细胞膜结构和功能完整^[11]。本研究中,治疗后两组GSH-Px、SOD活性均升高,而MDA水平降低,且治疗组上述指标改善更明显($P<0.05$)。

说明津力达颗粒联合利拉鲁肽可有效改善机体氧化应激状态。治疗后,治疗组有效率为95.56%,对照组为82.22%,两组比较差别有统计意义($P<0.05$)。治疗后,两组FBG、2hPG、HbA1c、FINS水平均降低,且治疗组降低更显著($P<0.05$)。说明津力达颗粒联合利拉鲁肽可有效改善2型糖尿病效果。

综上所述,津力达颗粒联合利拉鲁肽注射液治疗2型糖尿病具有较好的临床疗效,可改善氧化应激状态,降低机体炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 韩旭亮,王晓雯,郑艳侠,等. 2型糖尿病的药物进展[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(6): 616-618.
- [2] 傅晓莹,杨华章,邝建,等. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病的疗效及安全性[J]. 广东医学, 2013, 34(23): 3651-3653.
- [3] 高怀林,张建军,吴以岭,等. 津力达颗粒对2型糖尿病胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1119-1120.
- [4] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [6] 高漫云,成明. 血清颗粒蛋白前体水平与肥胖和2型糖尿病的相关性[J]. 江苏医药, 2014, 40(4): 428-430.
- [7] 国瑜,邸阜生,王璐,等. 新诊断2型糖尿病患者血清SPARC及FGF21水平相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(3): 223-225.
- [8] Tone A, Shikata K, Nakagawa K, et al. Renoprotective effects of clarithromycin via reduction of urinary MCP-1 levels in type 2 diabetic patients [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(1): 79-85.
- [9] 綦才辉,金勇君,杨美子,等. 利拉鲁肽对2型糖尿病大鼠NF- κ B及VCAM-1表达的影响[J]. 山东大学学报: 医学版, 2014, 52(4): 39-42.
- [10] Lu Y C, Wang C P, Hsu C C, et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5(Sfrp5) and wingless-type MMTV integration site family member 5a(Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(7): 551-556.
- [11] 孟祥凤,刘海霞,王学慧,等. 2型糖尿病患者高促甲状腺激素水平与胰岛素抵抗、氧化应激的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(8): 39-42.