

津力达颗粒联合度拉糖肽治疗2型糖尿病的临床研究

周雪红, 刘曙艳, 林彦杰

河南理工大学第一附属医院 焦作市第二人民医院 内分泌科, 河南 焦作 454000

摘要: **目的** 探讨津力达颗粒联合度拉糖肽注射液治疗2型糖尿病临床疗效。**方法** 选取2019年6月—2020年3月河南理工大学第一附属医院收治的2型糖尿病患者92例,根据用药的差别分成对照组(46例)和治疗组(46例)。对照组静脉滴注度拉糖肽注射液,起始剂量0.75 mg/周,最大剂量1.5 mg/周;治疗组在对照组的基础上口服津力达颗粒,9 g/次,3次/d。两组患者均经8周治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后2 h血糖(2 h PG)和胰岛素(FINS)水平,血糖波动情况,及血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和瘦素(LP)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为80.43%,显著低于治疗组的97.87%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者FPG、HbA1c、2 h PG、FINS、血糖波动指标,及血清MCP-1、 γ -GT、VCAM-1、IL-1 β 和LP水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 津力达颗粒联合度拉糖肽注射液治疗2型糖尿病可有效控制患者血糖水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 津力达颗粒;度拉糖肽注射液;2型糖尿病;空腹血糖;糖化血红蛋白; γ -谷氨酰转氨酶;血管细胞黏附分子1

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)08-1584-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.017

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

ZHOU Xue-hong, LIU Shu-yan, LIN Yan-jie

Department of Endocrinology, Jiaozuo City Second People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of Jinlida Granules combined with dulaglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (92 cases) with type 2 diabetes mellitus in the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University from June 2019 to March 2020 were divided into control (46 cases) and treatment (46 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Dulaglutide Injection, the initial dose was 0.75 mg/week, and the maximum dose was 1.5 mg/week. Patients in the treatment group were po administered with Jinlida Granules on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the level of FPG, HbA1c, 2 h PG, FINS, blood glucose fluctuation, and the serum content of MCP-1, γ -GT, VCAM-1, IL-1 β and LP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.43%, which was significantly lower than 97.87% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of FPG, HbA1c, 2 h PG, FINS, blood glucose fluctuation, and the serum content of MCP-1, γ -GT, VCAM-1, IL-1 β and LP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinlida Granules combined with dulaglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus can effectively control the blood glucose level, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinlida Granules; Dulaglutide Injection; type 2 diabetes mellitus; FPG; HbA1c; γ -GT; VCAM-1

2型糖尿病是在胰岛素抵抗(IR)的基础上,控制不好,极易发生酮酸症中毒、高血糖性昏迷,引起胰岛 β 细胞功能受损所导致的疾病^[1]。若血糖以至于发生周围血管病变、肾脏病变及视网膜病变

收稿日期: 2020-06-17

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20191356)

作者简介: 周雪红,研究方向为糖尿病及并发症、骨质疏松。E-mail: lxq120h@163.com

等,严重危害患者身体健康^[2]。度拉糖肽注射液是一种长效的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂,在机体血糖增高时,其可增加胰腺 β 细胞内环磷酸腺苷(cAMP),促使胰岛素释放,并抑制胰高血糖素的分泌,又可延缓胃排空^[3]。津力达颗粒具有益气养阴、健脾运津等功效^[4]。因此,本研究对2型糖尿病患者采用津力达颗粒联合度拉糖肽注射液进行治疗,获得了满意效果。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月—2020年3月河南理工大学第一附属医院收治的92例2型糖尿病为研究对象,均符合2型糖尿病诊断标准^[5]。其中男51例,女41例;年龄31~66岁,平均年龄(55.37 $\pm$ 1.23)岁;病程1~11年,平均病程(8.35 $\pm$ 1.63)年,均经医院伦理委员会批准并签订知情同意书。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)伴有2型多发性内分泌腺病综合征者;(3)伴有精神疾病者;(4)伴有并发症者;(5)正接受其他方案治疗者;(6)治疗途中退出者;(7)严重肝肾功能异常者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

津力达颗粒由石家庄以岭药业股份有限公司生产,规格9 g/袋,产品批号190107;度拉糖肽注射液由Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG生产,规格1.5 mg:0.5 mL,产品批号190225。

1.3 分组和方法

入组患者随机分成两组,每组各46例。其中对照组患者男26例,女20例;年龄31~66岁,平均年龄(55.12 $\pm$ 1.07)岁;病程1~11年,平均病程(8.13 $\pm$ 1.37)年。治疗组患者男25例,女21例;年龄31~66岁,平均年龄(55.74 $\pm$ 1.53)岁;病程1~11年,平均病程(8.62 $\pm$ 1.89)年。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注度拉糖肽注射液,起始剂量0.75 mg/周,最大剂量1.5 mg/周;治疗组在对照组基础上口服津力达颗粒,9 g/次,3次/d。两组患者均经8周治疗后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:经治疗,空腹血糖(FBG)<7.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PG)<9.0 mmol/L, HbA1c<7%;有效:经治疗,FBG为7.0~8.0 mmol/L,2 h PG为9.0~10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)为7%~

8%;无效:经治疗,FBG>8.0 mmol/L,2 h PG>10.0 mmol/L, HbA1c>8%。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖相关指标 FBG、2 h PG的测定采用己糖激酶法,仪器采用贝克曼库尔特AU680全自动生化分析仪,试剂为北京九强金斯尔试剂套盒。胰岛素(FINS)的测定采用ELISA法试剂盒为合肥莱尔生物胰岛素试剂盒, HbA1c的测定采用高效液相色谱法测定,仪器为美国Bio-Rad Variant II Hb A1c分析仪,试剂盒购于武汉明德生物科技股份有限公司。

1.5.2 血糖波动情况 采用CGMS72 h动态血糖仪,每5 min记录1个血糖浓度,获取所有患者72 h内血糖值,并制成血糖动态变化图谱,最后得出血糖标准差(SDBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、24 h血糖波动次数(NGE)及24 h血糖平均绝对差(MODD)等数据。

1.5.3 血清学指标 两组血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1试剂盒购于北京晶美生物工程有限公司)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT,试剂盒购于上海宾智生物科技有限公司)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1,试剂盒购于武汉博士康生物工程有限公司)、白细胞介素-1 β (IL-1 β ,试剂盒购于上海宾智生物科技有限公司)、瘦素(LP,试剂盒购于上海康朗生物科技有限公司)水平的测定采用ELISA法,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

对药物相关的低血糖、胃肠道不适、心悸、水肿及过敏等进行对比。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,两组血糖相关指标、血清细胞因子水平、血糖波动指标对比行 t 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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25例,有效12例,无效9例,临床有效率为80.43%。治疗组显效36例,有效6例,无效1例,临床有效率为97.87%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组血糖相关指标比较

治疗后,两组患者FPG、HbA1c、2 h PG和FINS水平均显著降低($P<0.05$),且治疗组患者这些血糖指标水平均明显小于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组血糖波动情况比较

治疗后, 两组患者血糖波动指标明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 MCP-1、 γ -GT、VCAM-1、IL-1 β 、LP 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	46	25	12	9	80.43
治疗	46	36	6	1	97.87*

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

Table 2 Comparison on glucose related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	Hb Alc/%	FINS/(μ U·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	9.86 $\pm$ 1.27	11.88 $\pm$ 1.34	9.76 $\pm$ 1.19	11.71 $\pm$ 1.45
		治疗后	6.59 $\pm$ 0.76*	8.47 $\pm$ 0.35*	7.15 $\pm$ 0.53*	8.52 $\pm$ 0.47*
治疗	46	治疗前	9.84 $\pm$ 1.25	11.85 $\pm$ 1.37	9.79 $\pm$ 1.17	11.68 $\pm$ 1.47
		治疗后	4.73 $\pm$ 0.64* [▲]	6.12 $\pm$ 0.26* [▲]	5.24 $\pm$ 0.38* [▲]	5.73 $\pm$ 0.24* [▲]

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 两组血糖波动情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood glucose fluctuation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SDBG/(mmol·L ⁻¹)	MACE/(mmol·L ⁻¹)	NCE/(次·d ⁻¹)	MODD/(mmol·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	2.74 $\pm$ 0.37	7.36 $\pm$ 0.27	4.77 $\pm$ 0.38	5.46 $\pm$ 0.25
		治疗后	1.87 $\pm$ 0.16*	4.23 $\pm$ 0.16*	2.19 $\pm$ 0.08*	2.39 $\pm$ 0.17*
治疗	46	治疗前	2.72 $\pm$ 0.35	7.38 $\pm$ 0.29	4.75 $\pm$ 0.34	5.48 $\pm$ 0.27
		治疗后	1.02 $\pm$ 0.11* [▲]	2.12 $\pm$ 0.08* [▲]	1.03 $\pm$ 0.02* [▲]	1.01 $\pm$ 0.04* [▲]

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 两组血清学指标那就 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	MCP-1/(μ g·L ⁻¹)	γ -GT/(U·L ⁻¹)	VCAM-1/(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(μ g·L ⁻¹)	LP(mg·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	73.47 $\pm$ 5.41	41.38 $\pm$ 3.26	41.66 $\pm$ 5.51	32.58 $\pm$ 4.46	14.57 $\pm$ 2.48
		治疗后	45.65 $\pm$ 2.93*	32.26 $\pm$ 2.82*	32.71 $\pm$ 3.65*	16.75 $\pm$ 1.48*	11.28 $\pm$ 1.16*
治疗	46	治疗前	73.42 $\pm$ 5.37	41.35 $\pm$ 3.28	41.63 $\pm$ 5.47	32.54 $\pm$ 4.43	14.58 $\pm$ 2.46
		治疗后	36.73 $\pm$ 2.84* [▲]	20.23 $\pm$ 2.54* [▲]	24.42 $\pm$ 3.54* [▲]	12.63 $\pm$ 1.27* [▲]	9.13 $\pm$ 1.07* [▲]

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

治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

近年来伴随我国经济实力的不断提升, 人们的

物质生活也逐渐增高, 致使 2 型糖尿病的发病率也逐年增加, 并且随着疾病进展, 对全身多系统均有着致命的危害, 是危害我国人民生命健康的第 3 大杀手^[7]。临床对其治疗常给予胰岛素皮下注射及联

合降糖药物,虽可控制血糖,但仍得不到患者满意。

度拉糖肽注射液是一种长效的GLP-1受体激动剂,在机体血糖增高时,其可增加胰腺 β 细胞内CAMP,促使胰岛素释放,并抑制胰高血糖素的分泌,又可延缓胃排空^[3]。2型糖尿病在中医上属于消渴病范畴,治疗上常给予益气养阴、活血通络^[8]。津力达颗粒的主要组分为人参、制何首乌、粉葛、苦参、炙淫羊藿、茯苓、麸炒苍术、地骨皮、黄连、地黄、佩兰、荔枝核、黄精、麦冬、山茱萸、知母、丹参等中药制成的制剂,具有益气养阴、健脾运津等功效^[4]。

MCP-1是一种炎症因子,可促进单核巨噬细胞激活和聚集,进而加重炎症反应^[9]。 γ -GT是T2DM发病的一个危险因素^[10]。VCAM-1也是一种炎症因子,可促进炎症因子黏附于内皮细胞^[11]。IL-1 β 作为炎症因子有着调控C反应蛋白表达的作用^[12]。通常情况下脂肪细胞在胰岛素刺激下可合成LP,并与下丘脑相关受体相结合,对NPY基因表达进行抑制,致使机体摄食减少和增加耗能^[13]。本研究中,经治疗,治疗组上述血清细胞因子水平明显低于对照组。说明2型糖尿病患者在给予度拉糖肽注射液治疗的同时口服津力达颗粒可有效降低机体细胞因子水平。

2型糖尿病患者血糖波动情况对其并发症有着重大影响,自打CGMS出现后,医疗人员就开始应用其检测患者的血糖波动情况。周建等^[14]对不同糖调节受损人群血糖波动的研究指出,糖调节受损的程度同血糖波动幅度有着显著的正相关性,也就是说糖调节受损越重,血糖波动幅度也越高。而评价血糖波动的金标准检测指标为MAGE,而评价日间血糖变异的参数为MODD^[15]。本研究中,经治疗治疗组SDBG、MAGE、NGE、MODD指标均明显低于对照组。说明2型糖尿病患者在给予度拉糖肽注射液治疗的同时口服津力达颗粒能显著控制患者血糖波动幅度。此外,在有效率上治疗组显著高于对照组。经治疗,治疗组在FPG、HbA1c、2h PG、FINS水平上均优于对照组,说明津力达颗粒联合度拉糖肽注射液治疗2型糖尿病效果显著。

综上所述,津力达颗粒联合度拉糖肽注射液治疗2型糖尿病可有效控制患者血糖水平,并可降低机体血清MCP-1、 γ -GT、VCAM-1、IL-1 β 、LP水

平,有着很好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- [2] 杨维娜, 李冬民, 曹三成, 等. 2型糖尿病各并发症及影响因素的临床分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 573-575.
- [3] 郑晓辉, 宋轶萱, 史桂玲, 等. 度拉糖肽治疗2型糖尿病的临床研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 184-188.
- [4] 任 啸, 刘军峰, 王红波, 等. 津力达颗粒应用于糖尿病肾病患者的临床效果[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(18): 105-108.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 236-237.
- [7] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39.
- [8] 丁学屏. 中西医结合糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93.
- [9] 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.
- [10] 黄景明, 徐朝阳, 史煜波, 等. 2型糖尿病肾病患者正五聚蛋白3和超敏C反应蛋白及 γ -谷氨酰转氨酶的检测及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2012, 25(33): 3845-3847.
- [11] 张 莹, 王伟灵, 杨沁彤, 等. 血清VCAM-1、FGF2等炎症因子与难愈性糖尿病足的相关性研究[J]. 检验医学, 2014, 29(5): 472-476.
- [12] 徐晓萌, 李 齐. 血清hs-CRP、SAA、IL-1 β 水平与妊娠期糖尿病患者血糖控制的关系研究[J]. 中外医学研究, 2018, 5(24): 51-52.
- [13] 卢怀民, 马淑一, 孙连桃, 等. 检测血清脂蛋白(a)对2型糖尿病患者的临床意义[J]. 包头医学院学报, 2010, 26(6): 53-54.
- [14] 周 健, 贾伟平. 血糖监测技术在糖尿病管理中的作用及需要注意的问题[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 233-236.
- [15] 莫一菲, 周 健, 贾伟平. 血糖波动的评价指标—平均血糖波动幅度的临床意义及研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 7(3): 259-263.