

津力达颗粒联合那格列奈治疗2型糖尿病的临床研究

范慧洁, 孙晓菲, 殷璐, 杨雪, 董其娟
郑州人民医院 内分泌代谢科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨津力达颗粒联合那格列奈治疗2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2017年4月—2019年5月在郑州人民医院治疗的2型糖尿病患者128例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各64例。对照组餐前口服那格列奈片, 120 mg/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服津力达颗粒, 1袋/次, 3次/d; 两组患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者空腹血糖(FPG)、餐后两小时血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、白细胞介素6(IL-6)、丙二醇(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素β细胞指数(HOMA-β)。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为96.88%, 高于对照组总有效率的76.56% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组FPG、2 h PG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、IL-6、MDA、hs-CRP、HOMA-IR均显著降低, 但HDL-C、SOD、HOMA-β显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者FPG、2 h PG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、IL-6、MDA、hs-CRP、HOMA-IR指标均显著低于对照组患者 ($P < 0.05$), 但HDL-C、SOD、HOMA-β指标显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 津力达颗粒联合那格列奈治疗2型糖尿病能有效降低血糖, 改善临床症状、血脂与胰腺β细胞水平, 药物不良反应较少。

关键词: 津力达颗粒; 那格列奈片; 2型糖尿病; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 低密度脂蛋白; 胰岛素β细胞指数

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)02-0269-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.012

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

FAN Hui-jie, SUN Xiao-fei, YIN Lu, YANG Xue, DONG Qi-juan

Department of Endocrinology and Metabolism, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Jinlida Granules combined with nateglinide in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (128) with type 2 diabetes in Zhengzhou People's Hospital from April 2017 to May 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Patients in the control group were *po* administered with Nateglinide Tablets, 120 mg/time, three times 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 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the FPG, 2 h PG, HbA1c, TC, TG, HDL-C, LDL-C, IL-6, MDA, SOD, hs-CRP, HOMA-IR, and HOMA-β in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 96.88%, which was higher than 76.56% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, IL-6, MDA, hs-CRP and HOMA-IR in two groups were significantly decreased, but HDL-C, SOD, and HOMA-β were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, IL-6, MDA, hs-CRP and HOMA-IR in the treatment group were significantly lower than those in the control group, while the indexes of HDL-C, SOD, and HOMA-β in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinlida Granules combined with nateglinide in the treatment of type 2 diabetes can effectively reduce blood glucose, improve clinical symptoms, blood lipids and pancreatic β-cell levels, and have less adverse drug reactions.

Key words: Jinlida Granules; Nateglinide Tablets; type 2 diabetes; FPG; HbA1c; LDL-C; HOMA-β

收稿日期: 2020-10-14

基金项目: 河南省科技攻关项目(182102310224)

作者简介: 范慧洁, 副主任医师, 主要从事内分泌代谢工作。E-mail: fhjz55@163.com

2 型糖尿病是以慢性高血糖为特征, 由多种病因引起的代谢紊乱性疾病, 其临床表现以消瘦、多食、口干、多饮、多尿等症状, 目前随着生活环境与饮食条件的改善, 高热量的食物摄入的过多, 在加上体育活动的减少, 患病率逐渐升高^[1]。中医学认为糖尿病属于“消渴”范畴, 其病因复杂, 多以饮食失节、过食肥甘厚味食物、情志失调等诱因引发, 病位在肺脾肾, 其中主要病机是多种因素导致脾虚, 致使脾脏运化输布发生失常, 从而产生“三消”症状的发生^[2]。津利达颗粒具有健脾助运、益气养阴的功效, 能够有效降低患者血糖, 改善胰岛功能, 从而保护胰岛 β 细胞^[3]。西医认为由于长期处于高糖状态、胰岛素分泌与血脂的紊乱, 从而促使机体正常处于关闭的代谢通路得到激活, 致使细胞内聚集多种高活性物质, 诱发细胞质内的氧化应激反应, 最终使神经细胞受损坏死引发临床症状^[4]。那格列奈属于非磺酰脲类短效胰岛素分泌促进剂, 其作用能使胰腺 β 细胞上敏感性通道, 抑制钾外流, 致使胰腺内细胞膜发生去极化反应, 使钙内流刺激胰岛素释放^[5]。以往的报道中未见到 2 种药物联合运用, 因此, 本研究目的是探讨津力达颗粒联合那格列奈治疗 2 型糖尿病的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 4 月—2019 年 5 月在郑州人民医院内分泌代谢科住院治疗的 2 型糖尿病患者 128 例为研究对象, 其中男 75 例, 女 53 例; 年龄 35~75 岁, 平均年龄 (54.22±1.42) 岁; 病程 1.5~6.5 年, 平均病程 (4.15±1.03) 年。

纳入标准: (1) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南》^[6] 诊断标准; (2) 连续测定血糖指标均升高者; (3) 治疗研究均经过患者本人及家属同意, 同时签订知情同意书。

排除标准: (1) 患有心肺肝肾功能严重疾病者; (2) 患有血液性疾病者; (3) 药物过敏者; (4) 精神障碍性疾病者; (5) 患有免疫性疾病者。

1.2 药物

那格列奈片由江苏德源药业有限公司生产, 规格 0.12 g/片, 产品批号 201608008, 201811013; 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 201609023, 201807023。

1.3 分组及治疗方法

随机将入组患者分为对照组和治疗组, 每组各

64 例。其中对照组男性 38 例, 女性 26 例; 年龄 35~72 岁, 平均年龄 (53.27±4.29) 岁; 病程 2~6 年, 平均病程 (3.52±1.48) 年; 治疗组男性为 37 例, 女性为 27 例; 年龄 37~75 岁, 平均年龄 (51.48±5.29) 岁; 病程 2.5~5 年, 平均病程 (3.24±1.37) 年。两组性别组成、年龄、病程等一般资料比较无差异, 两组具有可比性。

两组均进行一般常规治疗, 包括清淡饮食、忌食含糖食物、注意休息增加户外锻炼。对照组餐前口服那格列奈片治疗, 120 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服津力达颗粒, 1 袋/次, 3 次/d; 两组患者均治疗 8 周。

1.4 临床疗效标准^[7]

显效: 多饮、多尿、消瘦等情况基本消除, 血糖恢复正常, 相关实验室指标改善显著。有效: 多饮、多尿、消瘦等情况有所好转, 血糖恢复接近正常值, 相关实验室指标稍有改善。无效: 临床症状及实验室指标均无变化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖指标测定 所有患者均在治疗前后, 清晨空腹抽取上肢静脉血 5 mL, 置于含有肝素抗凝剂的玻璃试管中备用。采用葡萄糖氧化酶法进行空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 指标测定。

1.5.2 血脂测定 治疗前后患者抽取静脉血, 使用全自动生化分析仪进行血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 指标测定。

1.5.3 血清炎症因子测定 治疗前后抽取患者静脉血 3 000 r/min 离心 10 min, 分离出血清, 储存在 -40 °C 的冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 进行白细胞介素 6 (IL-6)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平测定。

1.5.4 胰岛 β 细胞功能测定 所有患者均在治疗前后的清晨空腹抽取上肢静脉血, 采用胰岛素释放试验进行胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素 β 细胞指数 (HOMA- β) 指数测定, 并同时采用公式计算: HOMA-IR = 空腹胰岛素 (FINS) × 空腹血糖 (FPG) / 22.5

HOMA-IR = (FPG × FINS) / 22.5

HOMA- β = 20 × FINS / (FPG - 3.5)

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中有无不良反应。

1.7 统计学分析

所有数据统计均采用SPSS 19.0软件进行处理,计数资料采用百分比表示,组间比较行 χ^2 检验,两组间治疗前后比较应用独立样本 t 检验,计量数据使用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察患者药物临床疗效显示,对照组患者显效26例,有效23例,总有效率76.56%;治疗组患者显效55例,有效7例,总有效率96.88%,明显高于对照组患者($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者血糖指标比较

治疗后,两组患者FPG、2 h pg、HbA1c指标均显著降低($P<0.05$);治疗后,治疗组患者FPG、2 h pg、HbA1c均低于对照组患者,差异具有统计

学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者血脂指标比较

治疗后,两组患者TC、TG、HDL-C、LDL-C指标显著改善($P<0.05$);治疗后,治疗组患者的TC、TG、LDL-C指标均低于对照组,治疗组HDL-C指标高于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患者血清IL-6、MDA、SOD、CRP水平均显著改善($P<0.05$);治疗后,治疗组患者血清IL-6、MDA、CRP水平显著低于对照组($P<0.05$);治疗组血清SOD水平均显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者胰岛 β 细胞功能情况比较

治疗后,两组患者HOMA-IR、HOMA- β 指标均显著改善($P<0.05$);治疗后,治疗组HOMA-IR指标显著低于对照组患者;治疗组HOMA- β 指标显著高于对照组患者($P<0.05$),见表5。

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	总有效率/%
对照	64	26	23	15	76.56
治疗	64	55	7	2	96.88*

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 blood glucose related indexes 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)	HbA1c/%
对照	64	治疗前	8.74±0.71	15.86±1.92	7.78±0.43
		治疗后	7.41±0.35*	10.33±1.54*	7.01±0.56*
治疗	64	治疗前	8.82±0.73	15.84±1.73	7.88±0.44
		治疗后	6.38±0.46* [▲]	8.17±1.32* [▲]	6.04±0.39* [▲]

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3 两组血脂指标比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	64	治疗前	5.78±1.14	3.22±0.86	0.96±0.34	3.32±0.53
		治疗后	4.75±0.86*	1.66±0.71*	1.03±0.73*	2.97±0.36*
治疗	64	治疗前	5.67±1.05	3.41±0.84	0.98±0.42	3.38±0.63
		治疗后	3.69±0.83* [▲]	1.14±0.57* [▲]	1.37±0.82* [▲]	2.03±0.29* [▲]

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

2.6 两组患者药物不良反应情况比较

观察药物治疗后不良反应发现, 对照组患者发生恶心呕吐 3 例, 皮疹 3 例, 头晕 2 例, 心悸 2 例,

总发生率 15.63%; 治疗组患者发生恶心呕吐 1 例, 皮疹 1 例, 头晕 0 例, 心悸 1 例, 总发生率 4.69%, 低于对照组总发生率 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	64	治疗前	122.46 ± 12.18	12.64 ± 0.37	21.47 ± 3.29	16.23 ± 0.17
		治疗后	91.47 ± 8.79*	10.87 ± 1.34*	36.45 ± 4.04*	7.07 ± 0.48*
治疗	64	治疗前	121.43 ± 12.13	13.33 ± 0.41	21.52 ± 3.16	16.24 ± 0.18
		治疗后	84.29 ± 7.42*▲	8.48 ± 2.18*▲	46.3 ± 4.11*▲	5.98 ± 0.55*▲

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

表 5 两组胰岛 β 细胞功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on pancreatic β cell function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HOMA-IR		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	3.21 ± 0.34	2.15 ± 0.32*	50.84 ± 0.33	55.88 ± 0.47*
治疗	64	3.34 ± 0.41	1.55 ± 0.29*▲	50.87 ± 0.32	62.97 ± 0.87*▲

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 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	头晕/例	心悸/例	总发生率/%
对照	64	3	3	2	2	15.63
治疗	64	1	1	0	1	4.69*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

糖尿病是由于胰岛素分泌异常所引起, 多数是由环境、饮食、遗传等因素作用导致, 以糖代谢紊乱而引起多系统的临床综合征, 其主要是机体内部的血糖水平发生失衡, 目前患病率呈增长趋势, 严重威胁患者的身心健康^[8]。中医认为本病主要是患者本身先天禀赋不足, 再加上饮食不节制, 情志易怒失调, 暴饮暴食等极易导致脾胃及胰腺脏器功能受损, 胰腺因得不到脾正常输送的水谷精微物质营养供给, 胰腺功能渐渐衰弱随之减退, 造成不能正常分泌胰岛素, 从而引起内分泌代谢紊乱疾病^[9]。中津力达颗粒具有益气养阴、健脾运津的功效, 以治脾为主, 恢复水谷津液在机体代谢过程中不平衡状态, 从而改善胰腺功能, 从而达到降糖的目的^[10-11]。现代西医学认为血糖的调节机制比较复杂, 由于早期

胰岛素释放分泌不足, 导致出现空腹血糖升高, 随之餐后血糖相应持续升高, 致使机体出现因血糖升高而引起的各种疾病^[12]。那格列奈为苯丙氨酸衍生物, 是早期改善胰岛素分泌的显效促进剂, 从而可以改善胰岛细胞受损状态, 增强其发挥的作用^[13]。

本研究结果显示, 治疗组治疗总有效率为 96.88%, 显著高于对照组的 76.56%。表明津力达颗粒联合那格列奈治疗 2 型糖尿病, 能明显改善临床症状, 有效降低血糖水平, 临床疗效显著。研究结果显示, 治疗组患者治疗后的 FPG、2 h PG、HbA1c 指标均低于对照组患者有差异, 治疗组患者治疗后的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 指标均低于对照组患者具有差异。表明糖尿病患者 FPG 升高是由于肝糖生成发生异常, 从而导致脂质代谢紊乱, 脂肪分解作用受到抑制, 游离脂肪酸生成增多, 致使 TG 水

平增加, 摄取胆固醇的功能发生降低, 导致机体血液中胆固醇水平发生改变^[14]。研究结果显示, 治疗组患者治疗后血清 IL-6、MDA 和 CRP 水平低于对照组, 治疗组患者治疗后血清 SOD 水平高于对照组; 治疗组患者的 HOMA-IR 指标低于对照组患者; 治疗组患者的 HOMA-β 指标均高于对照组患者。表明血清 IL-6 主要由单核巨噬细胞、成纤维细胞等产生, 而 CRP 在炎症或组织损伤时引起升高; 机体 IL-6 和 CRP 分泌过多, 造成炎症反应, 以致激活 β 淋巴细胞释放细胞毒素因子, 胰岛 β 细胞功能及 β 细胞群的组织结构遭到损伤, 造成胰岛 β 细胞发生凋亡^[15]。血清 MDA 是脂质过氧化物的最终产物, 可以使蛋白质、核酸、脂类发生交联, 导致机体内脂质过氧化, 从而反映细胞损伤程度; 血清 SOD 活性的下降使机体内过氧化自由基堆积, 导致细胞内自由基生成过多, 高浓度的自由基引发氧化应激反应, 使糖尿病的病情加重, 造成组织器官损伤^[16]。

综上所述, 津力达颗粒和那格列奈联合治疗 2 型糖尿病能有效降低血糖, 改善临床症状, 改善血脂与胰岛 β 细胞水平, 且药物不良反应少, 值得临床参考与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 洪勇涛, 杨 晔, 赵丹玉. 2 型糖尿病治疗简况 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(1): 84-86.
- [2] 韩 强. 2 型糖尿病的中医药治疗研究概述 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 1115-1116.
- [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] 曲 伸. 2 型糖尿病现代治疗进展 [J]. 上海医学, 2010, 33(8): 731-736.
- [5] 罗佐杰, 谢新荣, 秦映芬, 等. 那格列奈治疗 2 型糖尿病的有效性与安全性 [J]. 中国临床药学杂志, 2006, 15(2): 80-83.
- [6] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] 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.
- [8] 潘长玉, 金文胜. 2 型糖尿病流行病学 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(5): 1-5.
- [9] 李菁菁, 罗 艳. 2 型糖尿病中医诊治进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(3): 145-148.
- [10] 张 慧, 刘红利, 张玉福, 等. 津力达颗粒治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 781-785.
- [11] 何建芳, 杨辰华, 张 楠. 舒血宁注射液联合津力达颗粒对 2 型糖尿病患者血糖、血脂和炎症因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1129-1132.
- [12] 徐慧兰, 宋 爽. 2 型糖尿病危险因素的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(15): 1872-1876.
- [13] 李桃荣, 宁尚侠. 那格列奈治疗 2 型糖尿病的临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(9): 865-866.
- [14] 杨兆军, 张海文, 李爱平, 等. 以 2 型糖尿病患者发病时的空腹血糖水平预示未来胰岛细胞功能 [J]. 中日友好医院学报, 2002, 16(5): 263-266.
- [15] 朱庆文, 陈根清, 陈晓华. 2 型糖尿病超敏 C 反应蛋白及相关指标表达的临床意义 [J]. 浙江实用医学, 2006, 11(3): 156-157.
- [16] 刘 群. 2 型糖尿病患者血清超氧化物歧化酶与丙二醛含量的测定及其临床意义 [J]. 河北医药, 2001, 23(9): 666-667.

[责任编辑 金玉洁]