

津力达颗粒联合洛塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床研究

罗玲, 宋春侠, 王中浩, 邵蔚*

淮南东方医院集团总医院 内分泌科, 安徽 淮南 232001

摘要: 目的 分析津力达颗粒联合洛塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床疗效。方法 选取 2022 年 8 月—2023 年 7 月淮南东方医院集团总医院收治的 96 例 2 型糖尿病患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组腹部皮下注射聚乙二醇洛塞那肽注射液, 0.1 mg/次, 1 次/周。治疗组在对照组治疗基础上口服津力达颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组疗程均为 8 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后血糖指标、全血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 和血清 C 反应蛋白 (CRP)、C 肽 (CP) 水平变化情况。并统计两组不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 95.83%, 显著高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血糖指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组全血 NLR 和血清 CRP 水平均显著下降, 而血清 CP 水平均显著上升 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组全血 NLR 和血清 CRP 低于对照组, CP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组和对照组的不良反应发生率分别是 6.25%、4.17%, 两组比较差异无统计学意义。**结论** 津力达颗粒联合洛塞那肽治疗 2 型糖尿病具有较佳的安全性及整体疗效, 能有效降低血糖, 减轻机体炎症损伤, 改善胰岛功能。

关键词: 津力达颗粒; 聚乙二醇洛塞那肽注射液; 2 型糖尿病; 餐后 2 h 血糖; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 全血中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白; C 肽

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2360-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.026

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

LUO Ling, SONG Chunxia, WANG Zhonghao, SHAO Wei

Department of Endocrinology, Huainan Oriental Hospital Group General Hospital, Huainan 232001, China

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy of Jinlida Granules combined with loxenatide in treatment of type 2 diabetes. **Methods** A total of 96 patients with type 2 diabetes admitted to Huainan Oriental Hospital Group General Hospital from August 2022 to July 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 48 patients in each group. Patients in the control group were sc administered with Polyethylene Glycol Loxenatide Injection, 0.1 mg/time, once a week. Patients in the treatment group were po administered with Jinlida Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, 3 times daily. The treatment course of both groups was 8 weeks. The clinical effects of the two groups were observed, and the changes of blood glucose index, whole blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), serum C-reactive protein (CRP) and C-peptide (CP) levels before and after treatment were compared. The adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.83%, which was significantly higher than that of the control group (83.33%, $P < 0.05$). After treatment, 2 h postprandial blood glucose (2 h PG), fasting blood glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the blood glucose index of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, whole blood NLR and serum CRP levels were significantly decreased, while serum CP levels were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, whole blood NLR and serum CRP in the treatment group were lower than those in the control group, CP level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group and the control group was 6.25% and 4.17%, respectively, and there was no

收稿日期: 2023-12-30

基金项目: 上海市科委“长三角科技创新共同体领域项目合作协议”项目 (22002400600)

作者简介: 罗玲, 主治医师, 主要从事 2 型糖尿病方面的研究。E-mail: luoling20162019@163.com

*通信作者: 邵蔚, 主任医师, 从事内分泌临床工作。E-mail: Sw_750621@126.com

statistical significance between the two groups. **Conclusion** Jinlida Granules combined with loxenatide has better safety and overall efficacy in treatment of type 2 diabetes, and can effectively reduce blood sugar, alleviate inflammatory damage, and improve islet function.

Key words: Jinlida Granules; Polyethylene Glycol Loxenatide Injection; type 2 diabetes; 2 h PG; FPG; HbA1c; NLR; CRP; CP

2 型糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其特点是胰岛 β 细胞功能减退和胰岛素抵抗,导致血糖调节紊乱。相关资料显示,我国成人糖尿病患病率在 11.2% 左右,其中 2 型糖尿病是占比 >90% 的最主要类型^[1]。该代谢紊乱性疾病早期症状不典型,一般表现为多食、多饮、体质量减轻等,其危害不容小觑,可导致心血管病变、肾脏疾病、下肢血管病变、神经病变、视力受损等多种并发症,严重影响患者生活质量^[2]。目前,2 型糖尿病的治疗主要包括药物治疗和生活方式干预 2 个方面,药物治疗的目标是通过控制血糖水平和减少并发症的发生,提高患者的生活质量^[3]。尽管该病的治疗已取得显著进展,但仍存在耐药性、个体差异、不良反应等诸多问题和挑战,需进一步探索更安全有效的治疗策略。洛塞那肽为促胰岛素分泌药,具有增加胰岛素释放、中枢性的食欲抑制、延缓胃排空等作用,是近年来广受关注的新型长效降糖药^[4]。此外,中医药在 2 型糖尿病的治疗中有举足轻重的作用。津力达颗粒属于中成药,适用于气阴两虚引起的 2 型糖尿病,可起益气养阴、健脾运津之效^[5]。故本研究将津力达颗粒与洛塞那肽联用治疗 2 型糖尿病取得了较好的效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 8 月—2023 年 7 月淮南东方医院集团总医院收治的 96 例 2 型糖尿病患者,其中男 55 例,女 41 例;年龄 39~74 岁,平均 (59.31 ± 8.95) 岁;身体质量指数 (BMI) $18.6 \sim 30.1 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.72 \pm 2.84) \text{ kg/m}^2$;病程 1~10 年,平均 (4.65 ± 1.23) 年。本研究经医院伦理委员会审批 (2022SQ480)。

纳入标准: (1) 符合 2 型糖尿病诊断标准^[6]; (2) 经生活方式干预,血糖控制不达标; (3) 年龄 30~75 岁; (4) 近期末使用相关降糖药物治疗,或经原药物洗脱期; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 无洛塞那肽使用禁忌证; (7) 无精神异常。

排除标准: (1) 合并甲状腺功能减退、痛风等其他代谢相关疾病; (2) 确诊为 1 型或特殊型糖尿病; (3) 存在严重肝肾功能损害及器质性疾病; (4)

近期有糖尿病酮症酸中毒等急性并发症史; (5) 妊娠或哺乳期女性; (6) 对津力达颗粒中任何成分过敏; (7) 伴有严重消化道出血倾向或血液系统疾病。

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 2207084、2302015; 聚乙二醇洛塞那肽注射液由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格 0.5 mL : 0.2 mg,产品批号 528230201、512220901。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 48 例。其中对照组男 29 例,女 19 例;年龄 41~74 岁,平均 (59.89 ± 9.25) 岁; BMI $19.0 \sim 29.7 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.47 \pm 2.71) \text{ kg/m}^2$;病程 1~10 年,平均 (4.45 ± 1.16) 年。治疗组男 26 例,女 22 例;年龄 39~72 岁,平均 (58.74 ± 8.67) 岁; BMI $18.6 \sim 30.1 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.91 \pm 2.96) \text{ kg/m}^2$;病程 1~10 年,平均 (4.82 ± 1.30) 年。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

患者均接受相同的一般治疗,包括生活方式干预 (如饮食定量、营养均衡、合理运动、维持健康体质量等)、控制危险因素、自我监测等。对照组腹部皮下注射聚乙二醇洛塞那肽注射液,0.1 mg/次,1 次/周。治疗组在对照组治疗基础上口服津力达颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组疗程均为 8 周。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效: 餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、空腹血糖 (FPG) 恢复正常,或 2 h PG、FPG 下降 $\geq$ 治疗前 40%,糖化血红蛋白 (HbA1c) 下降 $\geq$ 治疗前 30% 或至正常;有效: 2 h PG、FPG 下降 $\geq$ 治疗前 20%,HbA1c 下降 $\geq$ 治疗前 10%;无效: 症状体征均无明显改善,2 h PG、FPG 下降 $<$ 治疗前 20%,HbA1c 下降 $<$ 治疗前 10%。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖指标 治疗前后选用购自杭州联科生物的试剂盒,以 Chemray 800 型生化分析仪 (深圳雷杜公司) 测定患者 2 h PG、FPG,以 LD-500 型糖化

血红蛋白仪（深圳雷诺华公司）测定 HbA1c；其中采用葡萄糖氧化酶法检测 2 h PG、FPG，采用高效液相色谱法测定 HbA1c。

1.5.2 血清 C 反应蛋白（CRP）、C 肽（CP）水平 治疗前后收集患者 3 mL 空腹静脉血，制备血清标本；选用购自北京中生北控生物的试剂盒，以生化分析仪测定血清 CRP 水平，以 i2000 型化学发光分析仪（美国 ABBOTT 公司）检测血清 CP 水平；其中采用免疫比浊法检测 CRP，采用化学发光法检测 CP；操作均按说明书。

1.5.3 中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR） 治疗前后使用 BC-5390 型血细胞分析仪（深圳迈瑞公司）对患者行血常规检查，计算 NLR。

1.6 不良反应观察

记录药物不良反应情况，包括恶心、腹泻、皮肤瘙痒等。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 27.0 统计软件包处理数据，计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示，分别行 t 、

χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 95.83%，显著高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组血糖指标比较

治疗后，两组 2 h PG、FPG、HbA1c 均显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血糖指标低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组全血 NLR 和血清 CRP、CP 水平比较

治疗后，两组全血 NLR 和血清 CRP 水平均显著下降，而血清 CP 水平均显著上升 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组全血 NLR 和血清 CRP 低于对照组，CP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

对照组发生恶心、腹泻各 1 例，不良反应发生率是 4.17%；治疗组发生恶心、皮肤瘙痒、腹泻各 1 例，不良反应发生率是 6.25%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	48	21	19	8	83.33
治疗	48	25	21	2	95.83*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)		FPG/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	13.98 ± 2.94	9.86 ± 1.73*	9.53 ± 1.65	6.77 ± 1.44*	8.62 ± 1.18	6.47 ± 1.01*
治疗	48	14.10 ± 3.02	8.23 ± 1.35*▲	9.46 ± 1.58	5.81 ± 1.21*▲	8.59 ± 1.09	6.09 ± 0.74*▲

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 两组全血 NLR 和血清 CRP、CP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on NLR, serum CRP and CP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NLR		CRP/(mg·L ⁻¹)		CP/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	3.60 ± 1.01	2.58 ± 0.69*	9.05 ± 2.10	4.73 ± 1.28*	1.75 ± 0.57	2.02 ± 0.61*
治疗	48	3.49 ± 0.92	2.04 ± 0.45*▲	8.97 ± 2.03	3.22 ± 0.91*▲	1.80 ± 0.56	2.31 ± 0.49*▲

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.

3 讨论

当前我国 2 型糖尿病的发病逐渐趋于年轻化, 严重危害国民健康。其发病机制至今尚未完全明确, 多认为与葡萄糖跨膜转运、遗传、胰岛素抵抗、炎症、胃肠道激素等有关, 高能量、高脂肪、高胆固醇的饮食结构以及缺乏运动等不良生活习惯、精神压力、肥胖等, 均会增加患病风险^[8-9]。早期发现和有效控制 2 型糖尿病至关重要, 胰岛素促分泌剂、胰岛素敏感增加剂和胰岛素抵抗抑制剂等降糖药物, 可通过不同机制改善胰岛细胞功能、减少胰岛素抵抗、调节血糖水平, 达到控制血糖、延缓疾病进展的治疗目的, 是目前重要的治疗思路^[10]。作为新型肠促胰素类药物, 洛塞那肽属于胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂, 能与 GLP-1 受体结合, 模拟 GLP-1 对胰岛细胞的作用, 从而增加胰岛素的释放; 抑制糖原磷酸酶活性, 减少肝脏中糖原分解, 进而减少肝脏释放的葡萄糖量; 抑制胃酸分泌, 减少食物通过胃肠道的速度, 减缓食物吸收, 利于控制餐后血糖上升^[11]。然而此类西药常伴随低血糖、胃肠道不适等不良反应, 且单药使用效果有限, 宜进一步优化治疗方案。

中医药强调“防患于未然”, 在 2 型糖尿病治疗中, 不仅是针对血糖的问题, 还可兼顾免疫、代谢、内分泌等全身的功能调理, 提高患者整体抗病能力, 与西药结合可互补优势。2 型糖尿病归于中医“消渴病”范畴, 其发生与脾胃失调、肝肾阴虚、瘀血内蕴等有关, 消渴日久, 阴损气耗, 致脾失运化, 水谷津液不输, 引起多尿、多饮、消瘦等症。故气阴两虚为本病常见证型, 治疗上宜“补气养阴, 健脾运津”。津力达颗粒属于复方中成药, 主要是由人参、黄精、麦冬、佩兰、黄连、地骨皮等 17 味中药精制而成的颗粒剂, 高度契合气阴两虚型 2 型糖尿病之核心病机要点, 可发挥健脾益气、燥湿健脾、生津止渴、滋阴润燥、补益肝肾、醒脾开胃、利水渗湿、清热泻火等多重功效。相关文献表明, 津力达颗粒具有改善胰岛素抵抗 (降糖调脂、抗炎、调节脂肪因子、抗氧化应激)、改善胰岛微循环、保护胰岛 β 细胞、调控自噬等药理作用, 从而可在 2 型糖尿病治疗中取得显著疗效^[12]。动物实验发现, 津力达颗粒能在维持糖尿病小鼠体质量的前提下抑制炎症通路活化, 下调血糖水平, 且不损伤肝肾, 对肌细胞有一定保护作用^[13]。1 项系统评价显示, 在西医降糖药基础上联合津力达颗粒, 对 2 型糖尿病

患者的治疗效果有明显提高^[14]。本研究中, 治疗组 2 型糖尿病患者在洛塞那肽基础上联合津力达颗粒治疗, 总有效率由单用洛塞那肽的 83.33% 提高至 95.83%, 治疗后 2h PG、FPG、HbA1c 均显著低于对照组; 提示该联合用药方案可发挥协同效应, 进一步提高血糖控制效果。同时, 此方案亦显示了较佳的安全性, 不良反应未明显增加。

炎症反应在 2 型糖尿病的病程中扮演重要角色。NLR 作为炎症指标之一, 胰岛素抵抗、脂肪组织中大量浸润的中性粒细胞和淋巴细胞比例失衡等均会导致 NLR 增加, 高 NLR 值反映了炎症反应程度, 而炎症因子过度释放可损害胰岛细胞, 影响胰岛素分泌, 还可能诱导胰岛素抵抗, 加重患者病情^[15]。CRP 作为广泛应用的炎症标志物, 其反应灵敏, 能及时体现病情状况, 可通过诱导炎症相关因子、影响胰岛素信号通路等途径参与糖代谢异常的发生和发展^[16]。CP 是由胰岛 β 细胞在合成胰岛素时剪切出来的分子, 其表达水平受胰岛功能的影响, 在 2 型糖尿病患者中, 由于胰岛 β 细胞数量和活力减少及其所含切割酶的活性下降, 使 CP 产生减少, 故 CP 水平能反映胰岛功能减退程度及胰岛素合成与分泌情况^[17]。本研究中, 治疗后治疗组全血 NLR 和血清 CRP、CP 水平的改善情况均较对照组更优; 提示 2 型糖尿病患者采取津力达颗粒联合洛塞那肽治疗在抑制机体炎性损伤及改善胰岛功能方面更具优势。

综上所述, 津力达颗粒联合洛塞那肽治疗 2 型糖尿病具有较佳的安全性及整体疗效, 能有效降低血糖, 减轻机体炎症损伤, 改善胰岛功能, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 杨秀娥. 40 例 2 型糖尿病患者的临床资料进行回顾性分析 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2016, 16(73): 96.
- [3] 胥丹, 王江军. 降糖药物治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国实用医刊, 2023, 50(19): 121-123.
- [4] 中国药学会医院药专业委员会. 聚乙二醇洛塞那肽临床应用专家共识 [J]. 中国医院药学杂志, 2021,

- 41(24): 2507-2540.
- [5] 中国药典 [M]. 一部. 2020: 1402-1403.
- [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] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-236.
- [8] 綦兵. 2 型糖尿病发病机制研究进展 [J]. 继续医学教育, 2017, 31(7): 94-96.
- [9] Zhou B C, Zhang G Q, Guo W F, *et al.* Xiaoke Decoction in treatment of type II diabetes: A Meta-analysis [J]. *Chin Heb Med*, 2022, 14(1): 130-141.
- [10] 王庆霞. 2 型糖尿病的临床治疗进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(9): 64-66.
- [11] 都宵晓, 靳京, 商倩, 等. 已上市胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 559-564.
- [12] 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.
- [13] 唐艳阁, 王敬, 杨家祥. 津力达颗粒对糖负荷小鼠血糖及相关因子的调节作用 [J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(2): 159-163.
- [14] 郭强, 朱玉霞, 赵欢, 等. 津力达颗粒联合西医降糖药物对 2 型糖尿病胰岛素抵抗影响的系统评价 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1440-1446.
- [15] 周景英, 龙崇荣. 新诊断 2 型糖尿病患者维生素 D 水平与中性粒细胞/淋巴细胞比值水平变化及相关性 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(20): 88-90.
- [16] 周秀琴, 王欢, 杨彩娴, 等. 2 型糖尿病患者血清 CRP 及血脂水平变化的研究 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(12): 2129-2130.
- [17] 陈楚, 王洋洋, 聂槐治, 等. T2DM 患者血清 UA、FINS、CP、甲状腺激素水平变化及其与血液流变学的相关性 [J]. 海南医学, 2022, 33(23): 3060-3063.

[责任编辑 金玉洁]