

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.08.019

津力达颗粒联合利拉鲁肽及二甲双胍治疗2型糖尿病临床观察*

傅艳芬, 张淑丽[△], 谭立明

(河北省秦皇岛市骨科医院, 河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 探讨津力达颗粒联合利拉鲁肽及二甲双胍治疗2型糖尿病(T2DM)的临床疗效及安全性。方法 选取医院2017年1月至2018年1月收治的T2DM患者193例,按随机数字表法分为对照组(96例)和研究组(97例)。两组患者均给予利拉鲁肽、二甲双胍治疗,研究组患者在此基础上加用津力达颗粒;均治疗12周。结果 研究组总有效率为93.81%,显著高于对照组的76.04% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者一氧化氮(NO)、内皮依赖性血管舒张功能(EDV)水平均较治疗前明显升高,空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、内皮素-1(ET-1)水平均较治疗前明显降低,且研究组均明显优于对照组 ($P < 0.05$);两组患者治疗期间的不良反应发生率相当(6.25%比4.12%, $P > 0.05$)。结论 津力达颗粒联合利拉鲁肽及二甲双胍治疗T2DM,疗效确切,可显著改善血管内皮功能,调节血糖水平,且安全性较好。

关键词:津力达颗粒;利拉鲁肽;二甲双胍;2型糖尿病;临床疗效

中图分类号:R969.4;R2-031;R977.1*45

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)08-0053-03

Clinical Observation on Jinlida Granules Combined with Liraglutide and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

FU Yanfen, ZHANG Shuli, TAN Liming

(Qinhuangdao Orthopedics Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China 066000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of Jinlida Granules combined with liraglutide and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Totally 193 patients with T2DM admitted to our hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into the control group(96 cases) and the study group(97 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were treated with liraglutide and metformin, on this basis, the patients in the study group were given Jinlida Granules. The patients in the two groups were treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the study group was 93.81%, which was significantly higher than 76.04% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the nitric oxide(NO) and endothelium-dependent vasodilation function in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of fasting blood glucose(FBG), 2 h postprandial blood glucose(2 hPG), glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}) and endothelin-1(ET-1) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions between the two groups was similar during the treatment(6.25% vs. 4.12%, $P > 0.05$). **Conclusion** Jinlida Granules combined with liraglutide and metformin are effective and safe in the treatment of T2DM, which can significantly improve vascular endothelial function and regulate blood sugar level.

Key words: Jinlida Granules; liraglutide; metformin; type 2 diabetes mellitus; clinical effect

目前,临床治疗2型糖尿病(T2DM)尚缺乏根治手段,以药物控制血糖值为主,并防止并发症的发生。常用降糖药物有双胍类及磺脲类,若经最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳,则可给予利拉鲁肽治疗,但利拉鲁肽治疗T2DM时可能导致低血糖或贫血等不良反应,其疗效仍有待进一步提高^[1]。津力达颗粒为中药复方制剂,有清热利湿、益气养阴、健脾运津等功效,有改善脂质代谢紊乱、升高胰岛素敏感指数、改善机体葡萄糖耐量等作用^[2]。本研究中观察了津力达颗粒联合利拉鲁肽及二甲双胍治疗T2DM的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华中医药学会糖尿病分会《糖尿病中医治疗标准》中T2DM相关诊断标准^[3];入组前未接受过其他降糖类药物治疗;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并其他恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物存在禁忌证;严重心、肝、肾等脏器功能疾病;其他内分泌疾病或免疫性疾病。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2018年

*基金项目:河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划[201602A070]。

第一作者:傅艳芬,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)fanganjun2212@163.com。

[△]通信作者:张淑丽,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1104933921@qq.com。

1 月收治的 T2DM 患者 193 例,按随机数字表法分为对照组(96 例)和研究组(97 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)
对照组($n=96$)	55/41	44.12 $\pm$ 4.31	8.24 $\pm$ 2.38	22.84 $\pm$ 1.28
研究组($n=97$)	53/44	45.09 $\pm$ 3.52	8.19 $\pm$ 2.25	23.07 $\pm$ 1.35
χ^2/t 值	0.086	1.713	0.150	1.214
P 值	0.770	0.088	0.881	0.226

1.2 方法

两组患者均给予糖尿病常规治疗,并口服盐酸二甲双胍肠溶片(北京利龄恒泰药业有限公司,国药准字 H11021560,规格为每片 0.25 g),每次 0.5 g,每日 3 次,同时皮下注射利拉鲁肽注射液(Novo Nordisk A/S,国药准字 J20160037,规格为每支 3 mL:18 mg),每次 1.2 mg,每日 1 次。研究组患者加用津力达颗粒(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z20050845,规格为每袋 9 g),开水冲服,每次 1 袋,每日 3 次。两组患者均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗前后分别抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,−70 ℃ 保存待测。采用硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)水平,采用放射免疫法检测内皮素-1(ET-1)水平,采用高频超声检测内皮依赖性血管舒张功能(EDV),采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG),采用色谱法检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。相关试剂盒来源于上海沪宇生物科技有限公司,严格按试剂盒说明进行操作。

疗效判定^[4]:显效,血糖指标恢复正常,且未出现不良反应;有效,血糖指标有所改善,未出现严重不良反应;无效:血糖指标无变化,甚至加重,出现严重不良反应。总有效=显效+有效。

安全性评价:记录并比较两组患者治疗过程中低血糖、贫血、水肿、头痛等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

中医认为,T2DM 属“消渴”范畴,主要病因为热邪入侵,导致机体出现气阴两虚,主要治疗原则为活血通络、益气养阴及清热行血等^[5],其发生、发展主要与脾失转输及津液代谢失常有关。糖尿病的并发症分为大血管并发症及微血管并发症。大血管并发症主要有高血压、脑血管病变、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)等,基本的病理机制为动脉粥样硬化,是 T2DM 患者致残、致死的主要原因^[6]。而血管内皮功能障碍则被认为在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起重要作用,血管内皮功能障碍可导致缩血管物质释放增多,形成血栓,加快动脉粥样硬化形成^[7]。田勃等^[8]研究发现,对早期 T2DM 患者采取强化血糖控制可降低糖尿病并发症的

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=96$)	53(55.21)	20(20.83)	23(23.96)	73(76.04)
研究组($n=97$)	62(63.92)	29(29.90)	6(6.19)	91(93.81)*

注:与对照组比较, $\chi^2=11.936$,* $P=0.001 < 0.05$ 。

表 3 两组患者血糖指标变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=96$)	8.49 $\pm$ 1.31	6.75 $\pm$ 1.52*	12.61 $\pm$ 2.17	9.07 $\pm$ 2.06*	8.15 $\pm$ 1.53	6.92 $\pm$ 1.52*
研究组($n=97$)	8.51 $\pm$ 1.46	6.13 $\pm$ 1.39*	12.65 $\pm$ 1.83	7.94 $\pm$ 2.12*	8.22 $\pm$ 1.47	6.13 $\pm$ 1.63*
t 值	0.100	2.958	0.138	3.755	0.324	3.481
P 值	0.920	0.003	0.890	0.000	0.746	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

表 4 两组患者血管内皮功能指标变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	NO(μ mol/L)		ET-1(ng/L)		EDV(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=96$)	46.89 $\pm$ 4.14	58.23 $\pm$ 5.35*	108.25 $\pm$ 9.59	68.09 $\pm$ 10.30*	3.17 $\pm$ 0.58	3.82 $\pm$ 0.47*
研究组($n=97$)	45.72 $\pm$ 4.65	68.41 $\pm$ 5.09*	109.23 $\pm$ 8.94	52.71 $\pm$ 9.35*	3.02 $\pm$ 0.75	5.38 $\pm$ 0.49*
t 值	1.845	13.544	0.734	10.863	1.553	22.568
P 值	0.067	0.000	0.464	0.000	0.122	0.000

表5 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	低血糖	贫血	水肿	头痛	合计
对照组($n=96$)	2(2.08)	2(2.08)	1(1.04)	1(1.04)	6(6.25)
研究组($n=97$)	1(1.03)	1(1.03)	0(0)	2(2.06)	4(4.12)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.444$, $*P=0.505>0.05$ 。

发生风险。

二甲双胍是临床治疗 T2DM 的常用降糖药,然而随着病程的进展,患者胰岛 B 细胞数量及功能呈进行性下降,传统治疗手段无法满足临床需求。利拉鲁肽可改善胰岛 B 细胞功能,减少其凋亡,T2DM 患者尽早使用利拉鲁肽疗效及安全性更佳^[9]。但上述药物一般经肝肾代谢,会影响肝肾功能,故治疗依从性较差。本研究结果表明,研究组总有效率显著高于对照组,血糖指标改善情况明显优于对照组,提示津力达颗粒联合利拉鲁肽、二甲双胍治疗 T2DM 疗效确切。

津力达颗粒秉承中医络病理论,主要由人参、苦参、麦冬、黄芪、苍术、粉葛等组方,其中人参可治脾气不足,苦参、麦冬可养阴生精,黄芪可滋阴补气,苍术可活血化湿,粉葛可清热利湿,诸药合用,可清热利湿、益气养阴,通过恢复脾转输水谷精微和津液的正常功能,从而纠正其代谢过程中的不平衡状态,达到标本兼治的目的^[10]。同时津力达颗粒还可通过改善胰岛素抵抗,抑制胰岛 B 细胞凋亡,保护胰岛 B 细胞功能,进而降低血糖水平。蔡静等^[11]的研究也表明,津力达颗粒联合瑞格列奈治疗 T2DM 可有效保护胰岛 B 细胞功能。两组患者治疗后的 NO 及 FMD 水平均较治疗前明显升高,ET-1 水平较治疗前明显降低,且研究组改善情况均明显优于对照组($P<0.05$)。提示上述 2 种治疗方案均可有效改善血管内皮状况,而加用津力达颗粒方案改善效果更明显。

NO 是临床公认的内皮依赖性血管舒张因子,有很强的血管保护作用,当机体 NO 水平降低时,势必启动和加速动脉粥样硬化的病理进程^[12]。ET-1 则是目前已知最强、最持久的收缩因子,其水平升高易引发血管强烈收缩,减少血流量,最终引发并发症^[13]。EDV 可反映血管内皮产生 NO 的能力,EDV 水平表明患者血管内皮状况^[14]。本研究中,联合用药对患者早期出现的血管内皮损伤有良好的保护作用,具体机制表现为改善患者糖、脂代谢,刺激血管内皮细胞产生 NO,并减少 ET-1 的产生,使血管扩张。两组患者治疗期间不良反应发生率比较无显著差异,提示上述治疗方案安全性较好。

综上所述,在利拉鲁肽与二甲双胍治疗 T2DM 的基础上加用津力达颗粒,降糖效果更佳,可显著改善患者血管内皮功能,且安全性较好。

参考文献:

- [1] WITTBRODT ET, EUDICONE JM, FARAHBAKHSIAN S, et al. Comparison of low-dose liraglutide use versus other GLP-1 receptor agonists in patients without type 2 diabetes[J]. Am J Manag Care, 2018, 24(8 Suppl): S156-S164.
- [2] 赵妮, 谢新荣, 赵巧玲, 等. 津力达颗粒联合磷酸西格列汀对 2 型糖尿病患者血脂、血糖及胰岛功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(7): 131-134.
- [3] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
- [4] 王宇铎, 王宏哲, 冀璐, 等. 二甲双胍联合补虚活血方治疗 2 型糖尿病的疗效及对血清 CRP、IL-6、血清尿酸影响的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(10): 1450-1452.
- [5] 范德宇, 姜默琳, 冒慧敏, 等. 胰高血糖素样肽-1 在中医干预腹疗法治疗 2 型糖尿病中的机制探讨[J]. 世界中医药, 2014, 9(12): 1640-1643.
- [6] ARYAN Z, GHAJAR A, FAGHIHI-KASHANI S, et al. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study[J]. Ann Nutr Metab, 2018, 72(4): 287-295.
- [7] YANG M, TIAN M, ZHANG X, et al. Role of the JAK2/STAT3 signaling pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications[J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 96958-96969.
- [8] 田勃, 洪天配. 基础胰岛素与胰高血糖素样肽-1 受体激动剂联合治疗糖尿病的合理性[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(8): 500-502.
- [9] TRAN S, KRAMER CK, ZINMAN B, et al. Effect of chronic liraglutide therapy and its withdrawal on time to postchallenge peak glucose in type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 314(3): E287-E295.
- [10] 赵进东, 李艳, 刘诗富, 等. 津力达颗粒联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病患者的临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(5): 348-351.
- [11] 蔡静, 赵志刚, 张力双, 等. 津力达颗粒对糖尿病前期患者血清 nesfatin-1 与胰岛 B 细胞功能影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(7): 720-723.
- [12] 黄薇, 欧小虹, 金红心, 等. 2 型糖尿病合并血管并发症患者一氧化氮和内皮素水平评价[J]. 军事医学, 2015, 39(7): 546-549.
- [13] REYNOLDS LJ, CREDEUR DP, MANRIQUE C, et al. Obesity, type 2 diabetes, and impaired insulin-stimulated blood flow: role of skeletal muscle NO synthase and endothelin-1[J]. J Appl Physiol (1985), 2017, 122(1): 38-47.
- [14] IDA S, MURATA K, BETOU K, et al. Effect of trelagliptin on vascular endothelial functions and serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes: a preliminary single-arm prospective pilot study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 153.

(收稿日期:2018-07-31)