

中药复方对 2 型糖尿病血管病变患者 hs-CRP, IL-6 的影响

谢红艳*, 谢春光, 高泓

(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] **目的:**通过具有益气养阴、活血法的中药复方治疗糖尿病血管病变(DA)患者的临床研究,观察 DA 患者对超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)的影响。**方法:**将 74 名 2 型 DA 患者随机分为中药治疗组和空白对照组,两组患者均给予糖尿病基础治疗,治疗组在基础治疗的同时加用益气养阴、活血立法组成的中药复方,疗程 8 周;对照组只采用糖尿病基础治疗,观察治疗前后患者 hs-CRP, IL-6 等指标的变化,并对综合疗效进行评价。**结果:**中药治疗组较对照组患者血清 hs-CRP, IL-6 水平下降明显($P < 0.05$)。治疗组与对照组相比,患者症状、体征、血糖、血脂、糖化血红蛋白等也有较明显的改善。**结论:**益气养阴、活血法的中药复方一定程度上降低 DA 患者 hs-CRP, IL-6, 有效改善血管炎症状态,胰岛素抵抗及糖脂代谢,对糖尿病血管病变的发生、发展起到有效的防治作用。

[关键词] 益气养阴活血法; 糖尿病血管病变; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素-6

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0209-04

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2014100209

Effect of Traditional Chinese Medicine Compound on Hs-CRP and IL-6 of Patients with Vascular Lesions in Type 2 Diabetes

XIE Hong-yan*, XIE Chun-guang, GAO Hong

(Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of traditional Chinese medicine (TCM) compound on high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6 in patients with diabetic angioplasties. **Method:** Seventy-four patients with diabetic angioplasties (DA) were randomly divided into treatment group and control group. All patients were treated with basic treatment of diabetes. Treatment group was treated with, basic treatment plus TCM decoction ginseng-astragalus compound for 8 weeks; control group was treated with the basic treatment of diabetes. The patients' symptoms, signs, C-reactive protein, interleukin-6 before and after treatment were observed. And comprehensive efficacies were evaluated. **Result:** Treatment group could significantly reduce the levels of C-reactive protein, interleukin-6. The difference of two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Treatment group significantly improved symptoms, signs, blood glucose, blood lipid and glycated hemoglobin of the patients. **Conclusion:** The method of boosting qi and nourishing yin, transforming stasis and freeing the collaterals can significantly improve the clinical symptoms, reduce C-reactive protein, interleukin-6, effectively improve the status and glucolipid metabolism, and can prevent the occurrence and development of DA.

[Key words] Boosting Qi and nourishing Yin; diabetes vascular lesions; high-sensitivity C-reactive protein; interleukin-6

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组由胰岛素分泌缺陷和(或)其生物学作用障碍引起的以高血糖为主要特征的代谢性疾病^[1]。糖尿病的主要危害在于其严重的并发症,特别是糖尿病血管病变(diabetic angioplasties, DA),严重地影响患者生存

[收稿日期] 20130608(023)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102589)

[通讯作者] * 谢红艳, 硕士, 住院医师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床及实验研究, Tel: 028-87767380, E-mail: xhy722@163.com

质量,危及患者的身心健康,是患者伤残和死亡的重要原因。近年来,认为糖尿病是一种低度炎症性的疾病,是一种天然免疫系统的疾病,是代谢综合征的一个组成部分,也是一个血管内皮功能紊乱所致的血管性疾病^[2-6]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6)^[5]等是 2 型糖尿病及其血管病变的预测因子,与糖尿病的发展、转归及预后明显相关,通过观察这些炎症标志物,为糖尿病血管并发症的预防、诊断和治疗提供了新的思路和证据。

糖尿病炎症发病学说与中医的整体观念、脏腑、气血津液等理论对糖尿病及其血管病变的阐释存在着诸多方面的一致性与结合点。中医药防治糖尿病慢性并发症的作用机制可能通过不依赖于降糖作用的抗炎途径来实现,各炎症环节可能正是中医药发挥其作用的靶向^[7]。笔者研究大量医学文献并充分借鉴现代医学相关研究成果和方法,进行益气养阴活血法对 DA 疗效观察的临床研究,探讨该法对 hs-CRP,IL-6 的影响。

1 资料与方法

1.1 病例来源 病例来自成都中医药大学附属医院以及泸州医学院附属中医医院内分泌科门诊及病房的 2 型糖尿病患者,共 76 例。将 76 例病人按就诊顺序编号,再从随机数字表随机取数分为中药治疗组 38 例和对照组 38 例。其中中药治疗组脱落 1 例(系门诊病人,因迁居失访未完成试验),对照组剔除 1 例(因尿路感染剔除)。完成试验的 74 例病人,在性别、年龄、病程、治疗前症状总积分及中医单项症状上均无显著差异。

1.2 病例标准

1.2.1 糖尿病西医诊断标准 采用 1999 年 WHO 专家咨询报告中建议的标准^[8]。符合下列条件之一者:糖尿病症状 + 任意时间血浆葡萄糖水平 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;空腹血浆葡萄糖(FPG)水平 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;葡萄糖耐量试验中,2 h 血浆葡萄糖水平 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

分型标准: I 型糖尿病(胰岛 β 细胞破坏导致胰岛素绝对缺乏);2 型糖尿病(以胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足及胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗);其他分型。

1.2.2 糖尿病血管病变诊断标准^[8] 符合下列条件之一者:糖尿病合并冠心病者;糖尿病合并脑血管病者;糖尿病周围血管病者;糖尿病视网膜病变者;糖尿病肾病者;糖尿病神经病变者。

1.2.3 中医辨证标准 糖尿病中医气阴两虚兼血

瘀证的证候诊断标准:参考《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》^[9]制定。主症:口干咽燥,倦怠乏力,肢体麻木或刺痛。次症:气短懒言,手足心热,便秘溲黄。舌象:舌红少津,舌质暗有瘀斑,舌下青筋紫暗怒张。脉象:脉细数无力兼涩或弦细或弦涩。① 具备主症参照舌脉即可诊断;② 具备主症中任 1 项加次症中内任 2 项,参照舌脉即可诊断。

1.2.4 纳入标准 自愿参加本试验,并签署知情同意书者。符合西医 2 型糖尿病诊断及中医证候诊断且有糖尿病血管病变者,年龄在 35 ~ 65 岁。

1.3 治疗方法 治疗组和对照组均采用糖尿病基础治疗。按照糖尿病的治疗原则确立的综合治疗,包括糖尿病教育、饮食、运动、药物治疗及自我监测,对照组与中药复方组在性别、年龄、运动、饮食、药物治疗等,经统计各组间应无明显差异。两组患者都不能应用具有明确抗炎作用的药物:大剂量阿司匹林 ($>300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),PPAR- α 激动剂(贝特类)、PPAR- γ 激动剂(噻唑烷二酮类)、他汀类降脂药和胰岛素,其他的降糖、降压、降脂等治疗可以维持原方案。

1.3.1 对照组 予糖尿病基础治疗。

1.3.2 治疗组 在糖尿病基础治疗上,加益气养阴、活血立法组成的中药复方,由人参 10 g,黄芪 30 g,山药 15 g,山茱萸 15 g,地黄 15 g,天花粉 10 g,丹参 15 g,大黄(酒制)6 g 等组成,并随症加减。因该复方药物组成较多,为保证药品稳定,去除药材产地等影响因素,便于观察疗效,该复方中药统一采用四川绿色药业科技发展股份有限公司生产的中药配方。阴虚热重者加生石膏、知母;津伤重者加玄参、麦冬、葛根;痰湿重者加苍术、藿香、荷叶;瘀痰较重者加红花、水蛭、白芥子。中药汤剂分别由成都中医药大学附属医院、泸州医学院附属中医院药房提供且代煎,采用全自动煎药机水煎,装袋,每剂 3 袋,每袋 150 mL,每日服用 1 剂,每日 3 次,饭后温服,疗程 8 周。

1.4 观察指标及统计方法

1.4.1 观察指标 所有实验对象入组完毕,按检测指标的不同要求提取血清标本,可以保存且稳定的标本收集之后尽量同一批进行检测。如果不能,尽量保证各个医院的同一试验室人员,同一机器进行操作。背景资料观察和主要临床症状的变化每 2 周随访时进行 1 次,共 5 次。主要疗效性指标检测(hs-CRP,IL-6 等炎症因子)是治疗前、后各进行 1 次,共 2 次。次要疗效性指标检测(血糖、血脂、肝肾功等)是治疗前、治疗第 4,8 周各进行 1 次,共

3次。

1.4.2 中医证候疗效判定 根据中医证候计分法判定,参照《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》^[9](2002年试行版)制定。

1.4.3 统计学处理 数据用SPSS 16.0统计软件进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较先进行正态性与方差齐性检验。满足正态性及方差齐性者,采用单因素方差分析及成组 t 检验;不满足正态性与方差齐性者,两组间比较用非参数检验中2个独立样本的Mann-Whitney U检验,组内比较用非参检数验中的2个相关样本的配对设计资料秩和检验。等级资料用两样本比较的秩和检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总体疗效比较 治疗组症积分较治疗前下降($P < 0.01$),对照组较治疗前有下降($P < 0.05$),治疗组低于对照组;治疗组症状总积分与治疗4周比较($P < 0.01$),对照组症状总积分较治疗前比较下降($P < 0.05$),两组组间症候总积分比较

有显著差异($P < 0.01$),治疗组明显低于对照组。整个临床研究过程中,中药治疗组显效18例,有效17例,无效2例,显效率49%,总有效率95%;治疗组显效12例,有效18例,无效7例,显效率32%,总有效率81%。见表1,2。

表1 治疗前后患者症状总积分情况($\bar{x} \pm s, n = 37$) 分

组别	治疗前	治疗4周	治疗8周
治疗	24.41 ± 3.44	16.43 ± 4.43 ²⁾	9.40 ± 3.10 ⁴⁾
对照	24.49 ± 3.33	18.30 ± 2.76 ¹⁾	12.32 ± 4.37 ^{2,5)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与本组治疗4周比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$,与对照组比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TC)、总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平比较 两组患者治疗后FBG,HbA1c,TC,TG,LDL-C水平均有所下降,HDL-C水平升高,较治疗前有显著差异,组间比较,有统计学意义,见表3。

表2 两组患者治疗后主要症状疗效评价情况($n = 37$)

主要症状	治疗组					对照组				
	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
咽干口渴	36	21	12	3	91.7 ¹⁾	35	10	14	11	68.6
倦怠乏力	32	17	12	3	90.6 ¹⁾	31	9	12	10	67.7
肢体麻木	31	20	6	5	83.9 ¹⁾	31	8	14	9	71.0
手足心热	35	19	10	6	82.9 ¹⁾	35	12	11	12	65.7
便秘溲黄	33	15	16	2	93.9 ¹⁾	32	9	8	15	53.1

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表3 治疗前后FBG,HbA1c,TC,TG,LDL-C,HDL-C比较($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	时间	FBG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹
治疗	治疗前	8.76 ± 1.40	8.08 ± 1.03	6.07 ± 1.01	2.59 ± 1.31	3.04 ± 0.27	1.36 ± 0.26
	治疗后	5.82 ± 0.82	6.00 ± 0.66	5.49 ± 0.61	2.05 ± 0.94	2.45 ± 0.17	1.67 ± 0.12 ^{1,2)}
对照	治疗前	8.63 ± 1.92	8.06 ± 1.13	6.03 ± 1.06	2.52 ± 1.61	3.07 ± 0.27	1.35 ± 0.26
	治疗后	7.08 ± 1.18	6.79 ± 0.87	5.78 ± 0.93	2.42 ± 1.36	2.89 ± 0.22	1.44 ± 0.17

注:本组治疗前后比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ (表4,5同)。

2.3 两组治疗前后hs-CRP(mg·L⁻¹)水平比较 治疗前两组患者hs-CRP,IL-6水平比较,无统计学意义;治疗后,两组患者hs-CRP,IL-6水平均有所下降,较治疗前有显著差异($P < 0.05$),组间比较有显著差异,显示中药治疗组降低hs-CRP,IL-6水平明显优于对照组,见表4,5。

2.4 安全性评价 治疗前后,两组患者的血、尿、大便常规和肝肾功能检查均未见异常。中药治疗组病

人均未见任何明显不良反应,安全性为1级。对照组有1例出现恶心。

3 讨论

炎症反应因子在胰岛素抵抗、糖尿病及其血管并发症的发生中发挥重要作用,hs-CRP是一项新颖、灵敏而有用的炎症指标,是预测糖尿病心血管疾病的最好的指标,比低密度脂蛋白更强^[10-12],IL-6是一项急性时相蛋白而始发因子,两者的升高可预

表 4 两组治疗前后 hs-CRP 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$) /mg·L⁻¹

组别	治疗前	治疗后
治疗	7.31 ± 1.68	2.42 ± 1.15 ^{1,2)}
对照	7.31 ± 1.63	4.70 ± 1.55

表 5 两组治疗前后 IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$) ng·L⁻¹

组别	治疗前	治疗后
治疗	12.58 ± 5.64	7.45 ± 3.11 ^{1,2)}
对照	12.66 ± 5.60	10.61 ± 5.5

测糖尿病的发生。hs-CRP 和 IL-6 参与了糖尿病及其血管病变并发症的发生和发展,其机制可能与胰岛素抵抗、炎性反应及高血糖导致内皮细胞功能障碍有关^[13]。

糖尿病是一种炎症性疾病,中医学对低度炎症的病因认为^[14],痰湿体质是低度炎症的内在基础;现代生活方式如进食高热、高脂、高蛋白饮食,体力活动不足,工作压力及紧张的快节奏生活等是低度炎症发生的外在条件;年老体虚是低度炎症高发的自然趋势。可见,低度炎症的病机为虚实夹杂,虚以气虚为本,实则责之于气滞、痰饮和瘀血。气虚或气滞是低度炎症发生的重要条件,而痰饮、瘀血既是其主要病理产物,又是其始动因素,痰瘀互结则是基本病理特征^[15]。糖尿病血管炎症是在“消渴”阴虚内热病变基础上,以气阴两虚为本,津液损伤进一步导致痰凝血瘀,络脉阻滞,并且瘀血贯穿于病程始终,而益气养阴、活血化瘀中药可改善胰岛素抵抗,改善糖尿病患者的血液循环和微循环障碍,提高机体的耐缺氧能力,从而改善慢性血管炎症情况。

根据糖尿病血管病变的基本病机,从虚、从瘀入手,应用中医“虚则补之,实则泻之”、“瘀之既成,治当活血化瘀”的基本原则,通过具有益气养阴、活血功效的中药复方治疗气阴两虚兼血瘀证的 2 型糖尿病 DA 患者,可有效延缓糖尿病自然进程、减轻 DA 患者循环和微循环障碍、改善胰岛素抵抗等,从而达到临床疗效。

该中药复方立足于糖尿病气阴两虚、瘀血阻滞的病机,此方可明显的改善 2 型 DA 的中医证候,对血糖、糖化血红蛋白、血脂及 hs-CRP, IL-6 亦有较明显的作用,可通过多途径、多环节来逆转身体的病理状态,对 2 型糖尿病血管炎症患者有良好的防治作用。中药益气养阴、活血治法通过降低患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平,纠正其血液高凝状态,改善组织缺血、缺氧状态,提高胰岛素敏感性,从而改善 2 型

糖尿病患者慢性血管炎症情况。

[参考文献]

[1] 张萌,张凤霞,冯建华. 炎症标志物与 2 型糖尿病 [C]. 北京:第十次全国中医糖尿病大会,2007.

[2] Lyon C J, Law R E, Hsueh W A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis [J]. Endocrinology, 2003, 144(6):2195.

[3] Zebrack J S, Anderson J L. Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice [J]. Prog Cardiovasc Nurs, 2002, 17(4):174.

[4] Lars L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2003, 169:203.

[5] Jorge P, Giancarlo V, Steven H. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: mechanistic links and therapeutic targets [J]. J Diabetes Its Complications, 2002, 16:401.

[6] Paresh D, Ahmad A, Arindam B. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes [J]. Trends Immunol, 2004, 25:4.

[7] 张红敏,谢春光,陈世伟. 炎症发病学说对中药治疗糖尿病作用机理的启示 [J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(4):1336.

[8] 王吉耀. 内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:36.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[10] Zebrack J S, Anderson J L. Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice [J]. Prog Cardiovasc Nurs, 2002, 17(4):174.

[11] Freeman D J, Norrie J, Caslake M J, et al. C-reactive protein is independent predictor of risk for the development of diabetes in the west of Scotland coronary prevention study [J]. Diabetes, 2002, 51:1596.

[12] Pradhan A D, Manson J E, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2001, 286:327.

[13] 朱大龙. 炎症与 2 型糖尿病 [J]. 中华糖尿病杂志, 2006, 14(1):73.

[14] 张红敏,谢春光,陈世伟. 低度炎症的中医病因探讨 [J]. 新中医, 2005, 37(1):14.

[15] 王丽英,张红敏,谢春光,等. 中医释义动脉粥样硬化及 2 型糖尿病低度炎症的发生条件 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(7):662.

[责任编辑 邹晓翠]