

# 通络化浊汤对糖尿病颈动脉内膜中层厚度的影响

王祥荣<sup>1</sup>, 孟然<sup>2\*</sup>

(1. 江苏联合职业技术学院, 江苏南通 226007; 2. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

**[摘要]** 目的:探讨通络化浊汤对糖尿病颈动脉内膜中层厚度(IMT)和对血清炎症因子和内皮功能的影响。方法:将 96 例伴有颈动脉 IMT 增厚的 2 型糖尿病患者随机按数字表法分为对照组和观察组各 48 例。对照组采用阿托伐他汀钙片 20 mg/次,1 次/d,晚餐后服用;观察组在对照组治疗的基础上加用通络化浊汤,1 剂/d。两组疗程均为 4 个月。进行治疗前后颈动脉 IMT 和斑块面积测量,检测治疗前后甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;检测治疗前后空腹血糖(FBG),空腹胰岛素(FINS),糖化血红蛋白(HbA1c),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);检测治疗前后肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),高敏 C 反应蛋白(hs-CRP),脂联素(APN),同型半胱氨酸(Hcy)和血管性血友病因子(vWF)水平。结果:治疗后两组颈动脉 IMT 厚度和斑块面积均比治疗前缩小( $P < 0.01$ ),观察组颈动脉 IMT 厚度和斑块面积 < 对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组 TC 水平低于对照组,HDL-C 水平高于对照组( $P < 0.05$ );治疗后两组 FBG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 均比治疗前下降( $P < 0.01$ ),治疗后组间差异无统计学意义;治疗后观察组 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, Hcy 和 vWF 水平低于对照组( $P < 0.01$ ), APN 水平高于对照组( $P < 0.01$ )。结论:通络化浊汤联合阿托伐他汀钙片能减轻颈动脉 IMT 厚度和缩小斑块面积,其作用机制可能与调节 T2 DM 患者脂代谢,减轻炎症反应,改善内皮功能有关。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 颈动脉内膜中层厚度; 通络化浊汤; 炎症反应; 内皮功能

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0193-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040193

## Effect of Tongluo Huazhuo Decoction on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Diabetes Disease

WANG Xiang-rong<sup>1</sup>, MENG Ran<sup>2\*</sup> (1. Jiangsu Joint Vocational and Technical College, Nantong 226007, China; 2. Xuanwu Hospital of Capital Medical University Beijing, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the influence of Tongluo Huazhuo decoction on carotid intima-media thickness (IMT), serum inflammatory factors and endothelial function in treating diabetes disease. **Method:** Ninety-six patients with carotid artery IMT of type 2 diabetes were randomly divided into the control group (48 cases) and the observation group (48 cases) by a random number table. Patients in the control group received 20 mg atorvastatin calcium tablets at night once daily. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added 1 dose Tongluo Huazhuo decoction once daily. All patients in two groups received 4 months of treatment. Before and after the treatment, carotid IMT and artery plaque area were detected, and levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-C (HDL-C) and low density lipoprotein-C (LDL-C) were also detected. Besides, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were detected and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated, while levels of tumour necrosises factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), adiponectin (APN), homocysteine (HCY) and von Willebrand factor (vWF) were detected. **Result:** The carotid IMT and artery plaques area in two groups declined compared with the data before treatment ( $P < 0.01$ ). The carotid IMT and artery plaques area in the observation group were less than those in the control group ( $P < 0.01$ ). TC level in the observation group was lower, while the HDL-C level was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). FBG, HbA1c, FINS and HOMA-IR of both groups decreased after treatment ( $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference between two groups. TNF- $\alpha$ , hs-CRP, Hcy and vWF levels in the observation

**[收稿日期]** 20140929(217)

**[第一作者]** 王祥荣,副教授,从事医学教学与管理工, Tel:13921601702, E-mail:wangxr4109@163.com

**[通讯作者]** \* 孟然,博士,主任医师,博士生导师,从事心脑血管病的临床、科研、教学工作, Tel:13693080599, E-mail:victor@126.com

group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). Besides, the APN level was lower than that in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Tongluo Huazhuo decoction could reduce the carotid IMT and artery plaques area. Its mechanism may be related to adjusting lipid metabolism, reducing inflammation and improving endothelial function in type 2 diabetes patients.

[ **Key words** ] type 2 diabetes; carotid intima-media thickness; Tongluo Huazhuo decoction; inflammatory response; endothelial function

心脑血管疾病和周围血管疾病是 2 型糖尿病 (T2 DM) 患者最常见的大血管并发症,也是糖尿病患者致死、致残的重要原因。大血管病变基本的病理改变是动脉粥样硬化(AS),血管内膜增厚是动脉粥样硬化的早期标志,其发生早于动脉斑块形成。颈动脉内膜中层厚度(IMT)作为动脉粥样硬化发展过程中最早累及的部位,其增厚与否是诊断动脉粥样硬化的特异性指标<sup>[1-2]</sup>。研究认为 AS 发生与糖尿病病程、血糖控制不佳、血脂代谢紊乱等多种因素密切相关<sup>[3]</sup>。研究显示严格的血糖控制可以明显减少糖尿病合并微血管病变的发生,但对大血管病变的影响不大,因此临床上在改善胰岛素抵抗、严格控制血糖达标的同时,及早调节血脂对于预防和减缓心脑血管疾病的发生发展及预后同样有重要意义<sup>[2]</sup>。现代医学主要采用他汀类药物进行调节血脂,除具有调脂作用外,该类物质还能抗兴奋毒性神经损伤、抗炎作用、抗氧化作用,抑制血小板聚集和血栓形成<sup>[4]</sup>。

中医学认为气阴两虚,痰浊瘀血互结,沉积于血管壁,致使脉络管壁增厚,管腔狭窄,形成“脉积”,这是糖尿病动脉粥样硬化病变的基本病机。通络化浊汤是笔者临床治疗冠心病、高脂血症等心血管系统疾病的经验方,具有活血化瘀,行气通络之功。本研究探讨了自拟通络化浊汤对糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度和血脂的影响,并从对炎症反应和内皮功能方面探讨了其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 6 月—2014 年 5 月首都医科大学宣武医院内分泌科 T2 DM 患者 96 例,均经彩色多普勒检查发现颈动脉内膜中层厚度增厚。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各 48 例。对照组男 25 例,女 23 例;年龄 45~72 岁,平均(57.6±8.5)岁;病程 2.8~11 年,平均(7.8±5.9)年;合并高血压 27 例;观察组男 27 例,女 21 例;年龄 47~75 岁,平均年龄(59.1±10.2)岁;病程 3~14 年,平均(8.4±6.1)年;合并高血压 31 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可

比性。

**1.2 诊断标准** T2 DM 诊断标准参照“中国 2 型糖尿病防治指南”<sup>[5]</sup>进行诊断。颈动脉 IMT > 1.0 mm 作为内-中膜增厚,IMT 局限性增厚 > 1.3 mm 时,定义为颈动脉粥样硬化斑块(AS)形成<sup>[7]</sup>。

**1.3 纳入标准** ①符合 T2 DM 诊断标准;②年龄 40~75 岁;③患者糖尿病病情稳定,近 3 个月无治疗方案调整;④彩色多普勒检查 IMT 颈动脉 IMT > 1.0 mm;⑤均取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** ①近 3 个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性昏迷;②伴有严重心、肾、肝功能障碍;③近期有重大外伤、手术者;④严重过敏体质者。

**1.5 治疗方法** 两组均参照《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[6]</sup>进行控制饮食、运动等非药物干预,原有的降糖药物不变,控制血糖、血压在理想状态。对照组采用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408)20 mg/次,1 次/d,晚餐后服用。观察组在对照组治疗的基础上加用通络化浊汤,丹参 20 g,三七粉 4 g<sup>(冲服)</sup>,银杏叶 15 g,姜黄 10 g,土鳖虫 10 g,山楂 15 g,薤白 10 g,川芎 10 g,荷叶 30 g,瓜蒌 30 g,天花粉 15 g,黄芪 30 g,西洋参 10 g,决明子 15 g。1 剂/d,常规水煎煮,分早晚 2 次服用。两组疗程均为 4 个月。

**1.6 观察指标** ①颈动脉 IMT 和斑块测量采用西门子 X300 型彩色多普勒超声诊断仪。患者静息 15 min 后取平卧头部后仰位,充分暴露颈部,距颈动脉球部膨大起始处 1 cm 内最厚处,间隔 1 cm 测量 3 点取 3 次平均厚度记录 IMT,治疗前后均由同一名医生进行操作,颈动脉粥样硬化斑块积分采用 Crouse 法<sup>[6]</sup>。治疗前后各测量 1 次。②血脂检测包括甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),治疗前后各检测 1 次。③空腹血糖(FBG),检测采用空腹胰岛素(FINS),糖化血红蛋白(HbA1c),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),治疗前后各均检测 1 次。④肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),高敏 C 反应蛋白(hs-CRP),脂联素(APN),同型半胱氨酸(Hcy)和血管

性血友病因子(vWF),治疗前后早晨空腹抽肘静脉血 4 mL,低温离心分离血清存于 -80°冰箱保存统一检测。TNF- $\alpha$ , hs-CRP, APN 和 vWF 用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购自南京建成生物科技公司,批号 20140311。Hcy 采用全自动生化分析仪检测。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较  $t$  检验,计数资料比较  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后颈动脉 IMT 厚度和斑块面积变化比较** 治疗后两组颈动脉 IMT 厚度和斑块面积均比治疗前缩小( $P < 0.01$ ),观察组颈动脉 IMT 厚度和斑块面积  $<$  对照组( $P < 0.01$ ),见表 1。

**2.2 两组治疗前后 TG, TC, HDL-C 和 LDL-C 水平**

表 2 两组治疗前后 TG, TC, HDL-C 和 LDL-C 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	治疗前	5.95 $\pm$ 0.83	2.47 $\pm$ 0.51	1.14 $\pm$ 0.31	3.86 $\pm$ 0.84
	治疗后	5.22 $\pm$ 0.74 <sup>1)</sup>	1.66 $\pm$ 0.39 <sup>1)</sup>	1.38 $\pm$ 0.27 <sup>1)</sup>	2.76 $\pm$ 0.80 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	6.02 $\pm$ 0.96	2.53 $\pm$ 0.48	1.17 $\pm$ 0.29	3.95 $\pm$ 1.02
	治疗后	4.84 $\pm$ 0.77 <sup>1,2)</sup>	1.55 $\pm$ 0.43 <sup>1)</sup>	1.59 $\pm$ 0.34 <sup>1,2)</sup>	2.46 $\pm$ 0.85 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3 两组治疗前后 FBG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 变化情况比较** 治疗后两组 FBG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 均比治疗前下降( $P < 0.01$ ),治疗后组间差异无统计学意义,见表 3。

**2.4 两组治疗前后 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, APN, Hcy 和**

表 3 两组治疗前后 FBG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 变化情况比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	FBG/mmol·L <sup>-1</sup>	HbA1c/%	FINS/mU·L <sup>-1</sup>	HOMA-IR
对照	治疗前	8.57 $\pm$ 2.42	9.03 $\pm$ 2.05	8.85 $\pm$ 2.17	3.75 $\pm$ 0.94
	治疗后	7.16 $\pm$ 1.47 <sup>1)</sup>	7.97 $\pm$ 1.83 <sup>1)</sup>	7.46 $\pm$ 1.63 <sup>1)</sup>	2.23 $\pm$ 0.87 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	8.63 $\pm$ 2.58	8.92 $\pm$ 2.27	8.93 $\pm$ 2.26	3.81 $\pm$ 1.06
	治疗后	6.95 $\pm$ 1.41 <sup>1)</sup>	7.42 $\pm$ 1.63 <sup>1)</sup>	7.15 $\pm$ 1.43 <sup>1)</sup>	1.95 $\pm$ 0.75 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 4 两组治疗前后 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, APN, Hcy 和 vWF 水平变化比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	APN/mg·L <sup>-1</sup>	Hcy/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	vWF/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	113.6 $\pm$ 19.7	6.72 $\pm$ 0.95	3.05 $\pm$ 0.73	14.52 $\pm$ 2.46	124.9 $\pm$ 18.4
	治疗后	74.7 $\pm$ 15.4 <sup>1)</sup>	5.95 $\pm$ 0.81 <sup>1)</sup>	4.56 $\pm$ 0.85 <sup>1)</sup>	10.19 $\pm$ 1.85 <sup>1)</sup>	105.6 $\pm$ 14.1 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	118.3 $\pm$ 20.5	6.83 $\pm$ 0.88	3.11 $\pm$ 0.79	15.17 $\pm$ 2.65	121.6 $\pm$ 17.5
	治疗后	56.8 $\pm$ 16.6 <sup>1,2)</sup>	4.74 $\pm$ 0.76 <sup>1,2)</sup>	5.87 $\pm$ 1.05 <sup>1,2)</sup>	8.27 $\pm$ 1.79 <sup>1,2)</sup>	88.2 $\pm$ 11.9 <sup>1,2)</sup>

表 1 两组治疗前后颈动脉 IMT 厚度和斑块面积变化比较( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 1 Comparison of thickness of the carotid artery IMT and plaques area for two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	颈动脉 IMT/mm	颈动脉斑块/cm <sup>3</sup>
对照	治疗前	1.62 $\pm$ 0.35	4.85 $\pm$ 0.74
	治疗后	1.27 $\pm$ 0.24 <sup>1)</sup>	3.13 $\pm$ 0.58 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	1.59 $\pm$ 0.31	4.79 $\pm$ 0.82
	治疗后	0.95 $\pm$ 0.22 <sup>1,2)</sup>	2.42 $\pm$ 0.47 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 4 同)。

比较 治疗后两组 TG, TC 和 LDL-C 水平均比治疗前下降, HDL-C 水平均比治疗前升高( $P < 0.01$ );治疗后观察组 TC 水平低于对照组, HDL-C 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

vWF 水平变化比较 治疗后两组 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, Hcy 和 vWF 水平均较治疗前下降( $P < 0.01$ ),治疗后观察组上述指标均低于对照组( $P < 0.01$ );两组 APN 均比治疗前升高,治疗后观察组 APN 水平高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。

### 3 讨论

研究显示随着颈动脉 IMT 厚度增加和斑块面积增大,心肌梗死和脑卒中发生率增加,颈动脉 IMT 厚度是心脑血管疾病患病和死亡的独立危险因素,可以作为预知大血管病变发生、发展的一个敏感指标<sup>[7]</sup>。临床应采取积极有效措施颈动脉 IMT 增厚和(或)有斑块形成的进行干预,这对于防治 T2 DM 大血管病变的发生和发展具有重要的临床意义。

中医认为糖尿病属中医气虚津液疾病,阴津亏损,燥热偏胜为消渴病机之本,病程日久气阴两虚致瘀,气虚推动无力可致气虚瘀滞;阴虚火旺,煎熬津液,津亏液少则血液黏稠不畅可致阴虚血滞,逐渐形成痰瘀互结的标实病理,痰瘀阻滞,脉络失养,形成所谓“脉积”、“血痹”、“脉痹”<sup>[2]</sup>。通络化浊汤中丹参、三七、银杏叶、土鳖虫活血化瘀,姜黄、川芎行气活血通络,薤白通阳散结、行气导滞,山楂消食化积、行气散瘀,荷叶清心、散瘀、化湿,瓜蒌清热涤痰、宽胸散结,黄芪扶正益气,西洋参益气生津,决明子清肝益肾、润肠通便,共奏活血化瘀,行气通络、益气生津之功。

本组资料显示治疗后观察组颈动脉 IMT 厚度和斑块面积 < 对照组,提示了通络化浊汤内服联合阿托伐他汀钙能进一步的减少颈动脉 IMT 厚度,缩小斑块面积,这对于防治 T2 DM 大血管病变有重要意义。治疗后两组 FBG, HbA<sub>1c</sub>, FINS 和 HOMA-IR 均较治疗前下降,血脂四项也较治疗前有显著改善,提示了治疗后两组的胰岛素的敏感性得到了改善,减弱了胰岛素抵抗作用,脂代谢也得以改善,均有助于减轻颈动脉 IMT。观察组 TC 水平低于对照组, HDL-C 水平高于对照组,提示了通络化浊汤对脂代谢有更显著的调节作用,从而可以防止或减轻颈动脉 IMT 厚度,缩小斑块面积。

炎症反应 AS 病理过程中起着重要作用。TNF- $\alpha$  是触发与炎症相关的许多细胞因子释放的关键物质, TNF- $\alpha$  能使血管内皮通透性增加, 内皮舒缩功能障碍, 并能诱导一些促炎症因子的产生而引起急性炎症反应以及发热及趋化因子释放等, 对 AS 形成具有促进作用, 并降低斑块稳定性。hs-CRP 是血管炎症反应的敏感指标, 其水平与动脉粥样硬化的发生发展及预后有直接的关系<sup>[8]</sup>。APN 是脂肪细胞特异性分泌的一种血浆激素蛋白, 具有抗炎、抗动脉粥样硬化和增加胰岛素敏感性的作用<sup>[9]</sup>。内皮功能损伤是动脉硬化的始动因素和核心环节, 血管内皮损伤血栓形成是糖尿病大血管并发症的重要

机制。vWF 为血管内皮损伤标志物, 能促使血小板的黏附和集聚, 能使进血浆纤维蛋白原的合成, 是敏感反映血管内皮损伤和功能紊乱的标记物<sup>[10]</sup>。Hcy 是一种蛋氨酸代谢中间产物, 具有自我氧化性, 会破坏血管内皮细胞膜的完整性, 致使内皮细胞受损及功能减退, 能够激活凝血因子导致血管硬化中, 血栓形成, 研究显示 T2 DM 患者颈、股动脉内膜中层厚度均与 Hcy 密切相关<sup>[11]</sup>。本研究结果显示治疗后 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, Hcy 和 vWF 水平低于对照组, APN 水平高于对照组, 提示了通络化浊汤能调节 T2 DM 患者脂代谢, 能减轻炎症反应, 改善内皮功能, 对 AS 的形成有阻断作用, 从而能减轻颈动脉 IMT 厚度和缩小斑块面积, 这对于 T2 DM 大血管病变的防治具有积极作用。

#### [参考文献]

- [1] Morrison K M, Dyal L, Conner W, et al. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208 (2): 501-505.
- [2] 李兰, 蒋文化, 李录花, 等. 通心络联合阿托伐他汀治疗糖尿病患者颈动脉粥样硬化的临床研究 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(6): 904-906.
- [3] 况成宏, 余勇. 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与大血管并发症相关危险因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(16): 68-70.
- [4] 秦玲, 雷宇, 黄可欣. 阿托伐他汀抗动脉粥样硬化的机制 [J]. *高血压杂志*, 2006, 14(6): 461-465.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): 81-117.
- [6] 何文. 颈动脉彩色多普勒超声与临床 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 100-101.
- [7] Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, et al. Combination of the framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 178-180.
- [8] 冉瑞珍, 涂艳阳. C 反应蛋白在 2 型糖尿病大血管并发症患者血清中的表达及临床意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(7): 691-693.
- [9] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin receptor signaling: a new layer to the current model [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(2): 123-124.
- [10] 李千会, 王彦富, 李清贤. 2 型糖尿病并冠心病患者 vWF 水平变化及其与冠脉病变程度、临床相关因素的关系 [J]. *山东医药*, 2014, 54(3): 60-63.
- [11] 徐园园, 魏迎风, 翟林云, 等. 糖尿病患者颈、股动脉内膜中层厚度与 Hcy 相关性分析 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2014, 10(2): 48-50.

[责任编辑 何希荣]